

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nl ungsschrift
⑪ DE 3542567 A1

②1 Aktenzeichen: P 35 42 567.9
②2 Anmeldetag: 2. 12. 85
④3 Offenlegungstag: 5. 6. 86

⑤1 Int. Cl. 4:
C 07 K 5/06
A 61 K 31/16
A 61 K 31/33

Behördeneigentum

DE 3542567 A1

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1
03.12.84 US 677 714

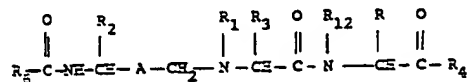
⑦1 Anmelder:
E.R. Squibb & Sons, Inc., Princeton, N.J., US

⑦4 Vertreter:
Vossius, V., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.; Vossius, D.,
Dipl.-Chem.; Tauchner, P., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;
Heunemann, D., Dipl.-Phys. Dr.rer.nat.; Rauh, P.,
Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 8000 München

⑦2 Erfinder:
Ryono, Denis Evan, Princeton, N.J., US; Petrillo jun.,
Edward William, Pennington, N.J., US

⑤4 Aminosäure-Ester und Amide

Gegenstand der Erfindung sind Verbindungen der allge-
meinen Formel I



in der A, R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₆ und R₁₂ die im Patentanspruch
angegebene Bedeutung haben. Die Verbindungen der Erfin-
dung greifen in die Umwandlung von Angiotensinogen in
Angiotensin II durch Inhibierung des Renin ein und eignen
sich deshalb als blutdrucksenkende Mittel.

DE 3542567 A1

VOSSIUS · VOSSIUS · TAUCHNER · HEUNEMANN · RAUH
PATENTANWÄLTE

3542567

SIEBERTSTRASSE 4 · 8000 MÜNCHEN 86 · PHONE: (089) 47 40 75
CABLE: BENZOLPATENT MÜNCHEN · TELEX 5-29 453 VOPAT D

u. Z.: U 192 (Ra/H)

Case: A-577-714-S

E.R. SQUIBB & SONS

Princeton, New Jersey, V.St.A.

10

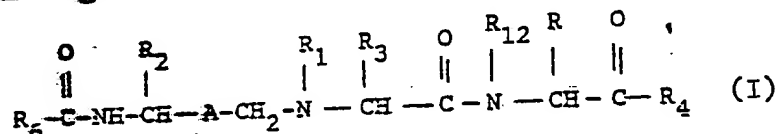
"Aminosäureester und Amide"

15

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

20



und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, in der

25

A eine der Gruppen $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ oder $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$ bedeutet,

R₄ einen der Reste -O-niederalkyl, -O-(CH₂)_m-aryl, -OH,

-O-(CH₂)_m-hetero oder $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{N}-\text{R}_5 \end{array}$ darstellt,

R₅ ein Wasserstoffatom, einen Niederalkylrest oder einen der Reste -(CH₂)_m-aryl oder -(CH₂)_m-hetero bedeutet,

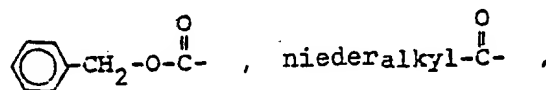
30

m den Wert 1, 2, 3 oder 4 hat,

R₆ einen Niederalkylrest oder einen der Reste -(CH₂)_m-aryl, -(CH₂)_m-hetero oder R₈-NH-CH- darstellt,

35

R₈ ein Wasserstoffatom oder einen der Reste $\begin{array}{c} \text{R}_7 \\ | \\ (\text{H}_3\text{C})_3 - \text{C} - \text{O} - \text{C} = \text{O} \end{array}$,




00.12.88

3542567

1 cycloalkyl- $(\text{CH}_2)_m-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, aryl- $(\text{CH}_2)_m-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$
hetero- $(\text{CH}_2)_m-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, aryl-O- $\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ oder $\text{R}_{10}-\text{NH}-\overset{\text{R}_9}{\underset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-$
5 bedeutet,

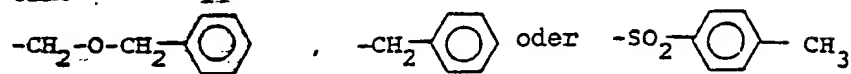
R_{10} ein Wasserstoffatom oder einen der Reste

10 $(\text{H}_3\text{C})_3-\text{C}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$,
- $\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, niederalkyl- $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$,
cycloalkyl- $(\text{CH}_2)_m-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$, aryl- $(\text{CH}_2)_m-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$,
15 hetero- $(\text{CH}_2)_m-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ oder aryl-O- $\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ darstellt,

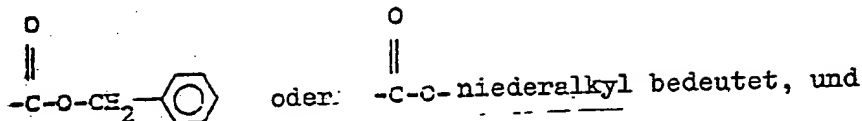
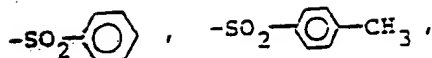
$\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_7$ und R_9 unabhängig voneinander Wasserstoffatome, Niederalkylreste, halogensubstituierte Niederalkylreste oder einen der Reste $-(\text{CH}_2)_n$ -aryl,
20 $-(\text{CH}_2)_n$ -hetero, $-(\text{CH}_2)_n$ -OH, $-(\text{CH}_2)_n$ -NH₂,
 $-(\text{CH}_2)_n$ -SH, $-(\text{CH}_2)_n$ -S-niederalkyl,
 $-(\text{CH}_2)_2$ -S- $(\text{CH}_2)_2$ -NH₂,
 $-(\text{CH}_2)_n$ -NH-C $\begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$

25 $-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{N}-\text{R}_{11}}{\parallel}{\text{C}}-$ oder
 $-(\text{CH}_2)_n$ -cycloalkyl bedeuten,

30 n eine ganze Zahl im Wert von 1 bis 4 ist,
 R_{11} eine der Gruppen



darstellt,
35 R_1 ein Wasserstoffatom, einen Niederalkylrest, oder einen der Reste $-(\text{CH}_2)_n$ -aryl, $-(\text{CH}_2)_n$ -cycloalkyl,



R_{12} ein Wasserstoffatom, einen Niederalkylrest oder einen der Reste $-(CH_2)_n$ -aryl oder $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl darstellt, wobei der Begriff "Niederalkylrest" unverzweigte und verzweigte Reste mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen bezeichnet, der Begriff "Cycloalkylrest" gesättigte Ringe mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen bezeichnet, der Begriff "Halogenatom" Chlor-, Brom- und Fluoratome bezeichnet, der Begriff "halogensubstituierter Niederalkylrest" derartige Niederalkylreste bezeichnet, in denen mindestens ein Wasserstoffatom durch ein Chlor-, Brom- oder Fluoratom ersetzt ist, der Begriff "Arylrest" eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe, eine monosubstituierte Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppe bezeichnet, in denen der Substituent ein Niederalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Niederalkylthioest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Niederalkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, ein Halogenatom, eine Hydroxyl-, Amino-, -NH-alkyl-, in der der Alkylrest 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, oder eine $-N(alkyl)_2$ -gruppe darstellt, in der die Alkylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweisen, oder di- oder trisubstituierte Phenyl-, 1-Naphthyl- oder 2-Naphthylgruppen, in denen die Substituenten Methyl-, Methoxy- oder Methylthiogruppen, Halogenatome oder Hydroxylgruppen bedeuten, und der Begriff "hetero" vollständig gesättigte oder ungesättigte monocyclische Ringe mit 5 bis 6 Kohlenstoffatomen, die ein oder zwei Sauerstoff- oder Schwefelatome und/oder ein bis vier Stickstoffatome enthalten, bezeichnet, mit der Maßgabe, daß die Gesamtzahl der Heteroatome im Ring

3542567

1 höchstens vier beträgt, sowie bicyclische Ringe, in denen
die 5- oder 6-gliedrigen, Sauerstoff-, Schwefel- oder
Stickstoffatome enthaltenden Ringe gemäß vorstehender De-
finition an einen Benzolring kondensiert sind.

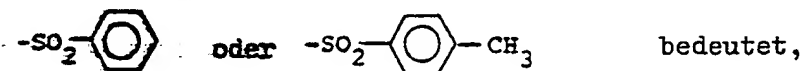
5

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I,
in der $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{A} \end{array}$
A die Gruppe $-\text{C}-$ bedeutet.

10 3. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel I,
in der $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ \text{A} \end{array}$
A die Gruppe $-\text{CH}-$ bedeutet.

15 4. Verbindungen nach Anspruch 3 der allgemeinen Formel I,
in der

R_1 ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel



20 R_2 einen unverzweigten oder verzweigten Niederalkylrest
mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzyl- oder Phen-
äthylgruppe oder die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$ darstellt,

25 R_3 ein Wasserstoffatom, einen unverzweigten oder ver-
zweigten Niederalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
eine Benzyl- oder Phenäthylgruppe bedeutet,

R_{12} ein Wasserstoffatom ist,

30 R einen unverzweigten oder verzweigten Niederalkyl-
rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzyl- oder
Phenäthylgruppe darstellt,

R_4 den Rest $-\text{O}-\text{niederalkyl}$ bedeutet, wobei der Nieder-
alkylrest unverzweigt oder verzweigt ist und 1 bis 4
Kohlenstoffatome aufweist,

35 R_6 den Rest $\begin{array}{c} \text{R}_7 \\ | \\ \text{R}_8-\text{NH}-\text{CH}- \end{array}$ darstellt,

3542567

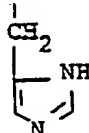
- 1 R_7 den Rest $-\text{CH}_2-\text{NH}$ oder $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-$ bedeutet,
- 5 R_8 ein Wasserstoffatom, die Gruppe $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ oder $\text{R}_{10}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ darstellt,
- R_9 den Rest $-(\text{CH}_2)_n$ -aryl darstellt, in dem der Arylrest eine Phenyl- oder 1-Naphthylgruppe ist und n den Wert 1 oder 2 hat, und
- R_{10} die Gruppe $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ oder $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ bedeutet.
- 10 5. Verbindungen nach Anspruch 4 der allgemeinen Formel I, in der
- R_1 ein Wasserstoffatom bedeutet,
- R_2 die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ darstellt,
- 15 R_3 die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ oder $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ bedeutet,
- R die Gruppe $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ oder eine Benzylgruppe darstellt,
- R_4 die Gruppe $-\text{OCH}_3$ bedeutet
- R_9 die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ darstellt, und
- 20 R_{10} die Gruppe $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$ darstellt.
6. Verbindungen nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel I, in der
- 25 R die Gruppe $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ bedeutet,
- R_3 die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ darstellt und
- R_6 die Gruppe $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}-$ bedeutet.
- 30 CH_2
|
 NH
|
 N
7. (2R,3S)-N- α -(L-Histidylamino)-2-hydroxy-5-methyl-hexyl-L-leucyl-L-valin-methylesterhydrochlorid (1:3,1).
- 35 8. (2S,3S)-N- α -(L-Histidylamino)-2-hydroxy-5-methyl-hexyl-L-leucyl-L-valin-methylesterhydrochlorid (1:3).

9. Verbindungen nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel I,
in der

R die Gruppe $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ bedeutet,

R_3 die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ darstellt und

R_6 die Gruppe $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}-$ bedeutet.



10. Acetatsalz von (2R,3S)-N- $\bar{\text{N}}-\bar{\text{Z}}-\bar{\text{Z}}\bar{\text{N}}-\bar{\text{Z}}(1,1\text{-Dimethyläthoxy})$ -carbonyl-L-histidyl-L-amino-2-hydroxy-5-methylhexyl-L-leucyl-L-valin-methylester (1:1).

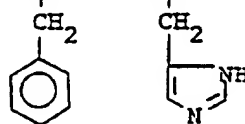
11. (2S,3S)-N- $\bar{\text{N}}-\bar{\text{Z}}-\bar{\text{Z}}\bar{\text{N}}-\bar{\text{Z}}(1,1\text{-Dimethyläthoxy})$ -carbonyl-L-histidyl-L-amino-2-hydroxy-5-methylhexyl-L-leucyl-L-valin-methylester.

12. Verbindungen nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel I,
in der

R die Gruppe $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ bedeutet,

R_3 die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ darstellt und

R_6 die Gruppe $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}-$ bedeutet.



13. Monoacetatsalz von (2S,3S)-N- $\bar{\text{N}}-\bar{\text{Z}}-\bar{\text{Z}}\bar{\text{N}}-\bar{\text{N}}-\bar{\text{Z}}(1,1\text{-Dimethyläthoxy})$ -carbonyl-L-phenylalanyl-L-histidyl-L-amino-2-hydroxy-5-methylhexyl-L-leucyl-L-valin-methylester.

1 14. Monoacetatsalz von (2R,3S)-N- \overline{N} - $\overline{3}$ - \overline{N} - \overline{N} -(1,1-Dimethyl-
äthoxy)-carbonyl $\overline{7}$ -L-phenylalanyl $\overline{7}$ -L-histidyl $\overline{7}$ -amino $\overline{7}$ -2-
hydroxy-5-methylhexyl $\overline{7}$ -L-leucyl $\overline{7}$ -L-valin-methylester.

5 15. Verbindungen nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel I,
in der

R die Gruppe $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ bedeutet,

R_3 die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ darstellt, und

10 R_6 die Gruppe $\text{H}_2\text{N}-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{Histidin}}{\text{CH}}}$ bedeutet.

15

16. (2S,3S)-N- \overline{N} - $\overline{2}$ -Hydroxy-5-methyl-3- \overline{N} -(L-phenylalanyl)-
L-histidyl $\overline{7}$ -amino $\overline{7}$ -butyl $\overline{7}$ -L-leucyl $\overline{7}$ -L-valin-methylester-
trihydrochlorid.

20

17. (2R,3S)-N- \overline{N} - $\overline{2}$ -Hydroxy-5-methyl-3- \overline{N} -(L-phenylalanyl)-
L-histidyl $\overline{7}$ -amino $\overline{7}$ -butyl $\overline{7}$ -L-leucyl $\overline{7}$ -L-valin-methylester-
trihydrochlorid.

25 18. Verbindungen nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel I,
in der

R die Benzylgruppe bedeutet,

R_3 die Gruppe $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ darstellt, und

30 R_6 die Gruppe $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\underset{\text{CH}_2}{\underset{\text{Histidin}}{\text{CH}}}$.

35

bedeutet.

00.12.85

3542567

- 1 19. Essigsäuresalz von N- α -(3S)-3- α -N- α -(1,1-Dimethyl-
äthoxy)-carbonyl-L-phenylalanyl-L-histidyl-amino-2-
hydroxy-5-methylhexyl-L-leucyl-L-phenylalanyl-methyl-
ester (2:1).
- 5
20. Verbindungen nach Anspruch 1 bis 19 zur Verwendung als
therapeutische Wirkstoffe.
21. Verbindungen nach Anspruch 1 bis 19 zur Verwendung als
10 therapeutische Wirkstoffe zur Behandlung von Bluthoch-
druck.
22. Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck, gekenn-
zeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung gemäß
15 Anspruch 1 bis 19 und einen pharmazeutisch verträglichen
Träger.

20

25

30

35

L

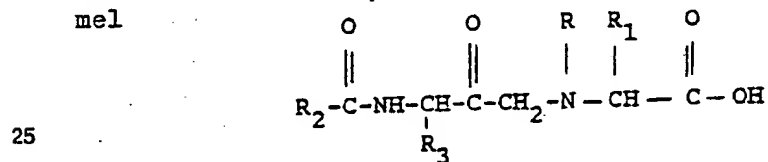
5 In der EP-A 104 041 sind Renin hinhibierende Polypeptide mit der Teilsequenz

beschrieben, in der

$$\begin{array}{ccccccc}
 & & \text{X-A-B-Z-W} & & & & \\
 & & \text{R}^1 & & \text{R}^3 & \text{R}^2 & \text{O} \\
 & & | & & | & | & || \\
 10 & \text{A} & \text{einen Rest der Formel } -\text{NH}-\text{CH}-\text{G}-\text{N}-\text{CH}-\text{C}- & & & & \text{bedeutet,} \\
 & & & & \text{O} & & \text{OH} \\
 & & & & || & & | \\
 & & & & -\text{C}-\text{CH}_2- & \text{oder} & -\text{CH}-\text{CH}_2- \\
 & & & & & & \text{darstellt,}
 \end{array}$$

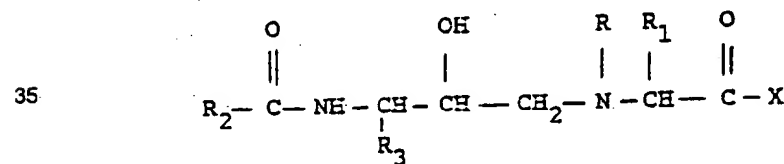
15 X ein Wasserstoffatom, eine Schutzgruppe oder einen Aminoacylrest bedeutet, B einen lipophilen Aminoacylrest darstellt und Z plus W einen Aminoalkoholrest bedeutet oder Z einen Aminoacylrest darstellt und W eine Hydroxyl-, Ester- oder Amidgruppe usw. bedeutet.

20 In der US-A 4 470 973 sind Aminoketon-carbonsäuren der Formel



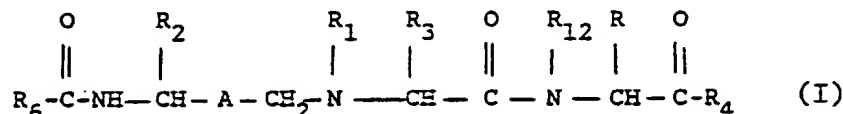
als Zwischenprodukte zur Herstellung von Aminoketonpeptiden beschrieben, die inhibierende Wirkung auf das Angiotensin-Converting-Enzym oder auf Enkephalinase aufweisen.

30 In der EP-A sind hydroxysubstituierte Peptid-Verbindungen der Formel



- 1 beschrieben, die inhibierende Wirkung auf das Angiotensin-
Converting-Enzym oder auf Enkephalinase besitzen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Aminosäure-
5 ester- und Amid-Verbindungen der Formel I



- 10 und ihre pharmazeutisch verträglichen Salze, in der

A eine der Gruppen $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ oder $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ -\text{C}- \end{array}$ bedeutet,
R₄ einen der Reste -O-niederalkyl, -O-(CH₂)_m-aryl, -OH,

- 15 -O-(CH₂)_m-hetero oder $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{N}-\text{R}_5 \end{array}$ darstellt,
R₅ ein Wasserstoffatom, einen Niederalkylrest oder einen
der Reste -(CH₂)_m-aryl oder -(CH₂)_m-hetero bedeutet,
m den Wert 0, 1, 2, 3 oder 4 hat.

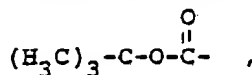
- 20 R₆ einen Niederalkylrest oder einen der Reste -(CH₂)_m-aryl,
-(CH₂)_m-hetero oder R₈-NH-CH- darstellt,

R₈ ein Wasserstoffatom oder einen der Reste $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ (\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{O}-\text{C}- \end{array}$,

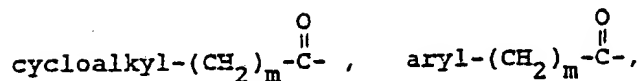
- 25 $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}- \end{array}$, niederalkyl- $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C}- \end{array}$,
cycloalkyl-(CH₂)_m- $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C}- \end{array}$, aryl-(CH₂)_m- $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C}- \end{array}$,
hetero-(CH₂)_m- $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C}- \end{array}$, aryl-O-CH₂- $\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{C}- \end{array}$ oder
30 $\begin{array}{c} \text{R}_9 \\ | \\ \text{R}_{10}-\text{NH}-\text{CH}-\text{C}- \end{array}$.

- 35 bedeutet,

1 R_{10} ein Wasserstoffatom oder einen der Reste



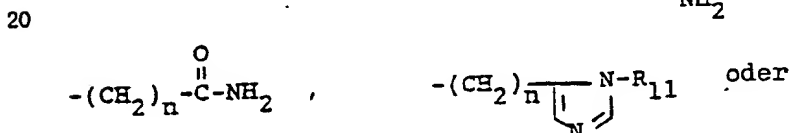
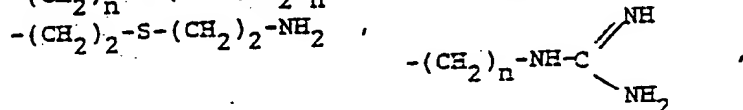
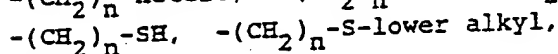
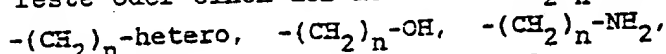
5 $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$, niederalkyl- $\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$,



10 hetero- $(\text{CH}_2)_m-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ oder aryl-O- $\text{CH}_2-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ darstellt,

R, R_2, R_3, R_7 und R_9 unabhängig voneinander Wasserstoff-
atome, Niederalkylreste, halogensubstituierte Niederalkyl-

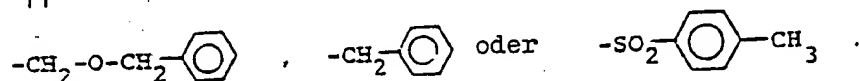
15 reste oder einen der Reste $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$,



$-(\text{CH}_2)_n\text{-cycloalkyl}$ bedeuten,

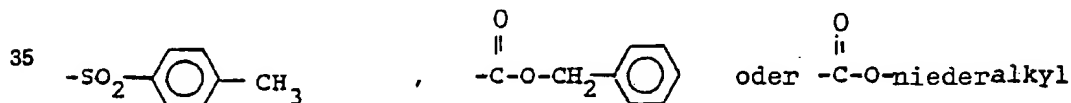
25 n eine ganze Zahl im Wert von 1 bis 4 ist,

R_{11} eine der Gruppen



30 darstellt,

R_1 ein Wasserstoffatom, einen Niederalkylrest, oder einen
der Reste $-(\text{CH}_2)_n\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-cycloalkyl}$, $-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$,



09.10.88
3542567

1 bedeutet, und
R₁₂ ein Wasserstoffatom, einen Niederalkylrest oder einen
der Reste $-(CH_2)_n$ -aryl oder $-(CH_2)_n$ -cycloalkyl darstellt.

5 Die Bezeichnung "Niederalkylrest" betrifft unverzweigte und
verzweigte Reste mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, vorzugswei-
se 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. In ähnlicher Weise betrifft
die Bezeichnung "Niederalkoxyrest" und "Niederalkylthio-
10 derartige Alkylreste, die an ein Sauerstoff- oder Schwefel-
atom gebunden sind.

Die Bezeichnung "Cycloalkylrest" betrifft gesättigte Ringe
mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen, wobei die Cyclopentyl- und
Cyclohexylgruppe bevorzugt sind.

15

Die Bezeichnung "Halogenatom" betrifft Chlor-, Brom- und
Fluoratom.

20 Die Bezeichnung "halogensubstituierter Niederalkylrest"
betrifft die vorstehend genannten Niederalkylreste, in de-
nen mindestens ein Wasserstoffatom durch ein Chlor-, Brom-
oder Fluoratom ersetzt ist, wie die bevorzugte Trifluor-
methylgruppe oder die Pentafluoräthyl-, 2,2,2-Trichlor-
äthyl-, Chlormethyl- oder Brommethylgruppe.

25

Die Bezeichnung "Arylrest" betrifft Phenyl-, 1-Naphthyl-,
2-Naphthyl-, monosubstituierte Phenyl-, 1-Naphthyl- und
2-Naphthylgruppen, wobei der Substituent ein Niederalkyl-
rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Niederalkylthio-
30 rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Niederalkoxyrest mit 1 bis 4 Koh-
lenstoffatomen, ein Halogenatom, eine Hydroxyl-, oder Amino-
gruppe, ein Rest -NH-alkyl, in dem der Alkylrest 1 bis 4
Kohlenstoffatome aufweist, oder ein Rest -N(alkyl)₂, in dem
die Alkylreste 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, ist,
35 oder di- oder trisubstituierte Phenyl-, 1-Naphthyl- oder
2-Naphthylgruppen, in denen die Substituenten Methyl-,

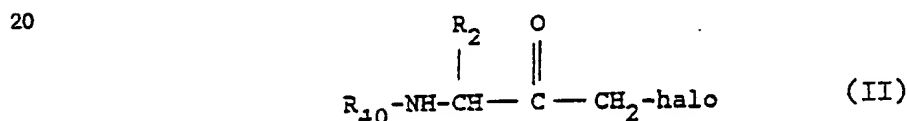
L

J

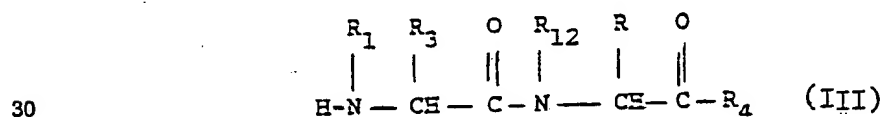
- 1 Methoxy- oder Methylthiogruppen, Halogenatome oder Hydroxylgruppen darstellen.

- Die Bezeichnung "hetero" betrifft vollständig gesättigte oder ungesättigte Ringe mit 5 bis 6 Atomen, die 1 oder 2 Sauerstoff- oder Schwefelatome und/oder 1 bis 4 Stickstoffatome enthalten, mit der Maßgabe, dass die Gesamtzahl der Heteroatome im Ring höchstens 4 beträgt. Die Hetero-Ringe sind über ein verfügbares Kohlenstoffatom gebunden. Bevorzugte Heteroreste sind die 2- und 3-Thienyl-, 2- und 3-Furyl-, 2-, 3- und 4-Pyridyl- und die Imidazolylgruppe. Der Begriff "Hetero" umfasst auch bicyclische Ringe, in denen der Sauerstoff-, Schwefel- und Stickstoffatome enthaltende 5- oder 6-gliedrige Ring an einen Benzolring kondensiert ist. Der bevorzugte bicyclische Ring ist die Indolylgruppe.

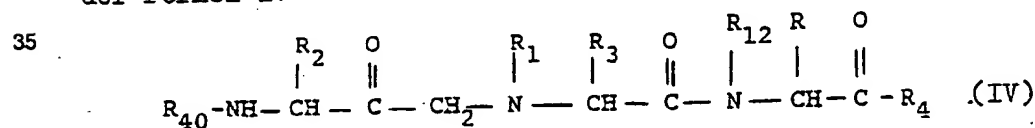
Die Verbindungen der Formel I, in denen A die Gruppe $\overset{\text{O}}{\underset{\text{n}}{\text{C}}}$ bedeutet, können wie folgt hergestellt werden. Ein Halogenmethylketon der Formel II



- in der R_{40} eine Schutzgruppe, wie die Gruppe $(\text{H}_3\text{C})_3\text{-C-O-C(=O)-}$, bedeutet, und in der halo vorzugsweise ein Chloratom ist, wird mit einem Amin der Formel III umgesetzt.



Diese Umsetzung wird in Gegenwart von Natriumbicarbonat und Dimethylformamid durchgeführt. Sie ergibt eine Verbindung der Formel IV.



00.12.55

3542567

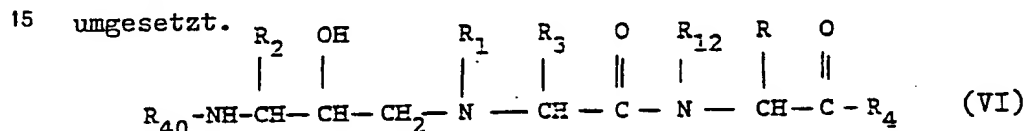
1 Das Zwischenprodukt der Formel IV wird dann zur Entfernung der Schutzgruppe R_{40} behandelt, beispielsweise mit Salzsäure in Gegenwart von Essigsäureäthylester. Das erhaltene Aminhydrochloridsalz wird mit einer Carbonsäure der Formel V



in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid und Hydroxybenzotriazol umgesetzt, wobei das Endprodukt erhalten wird.

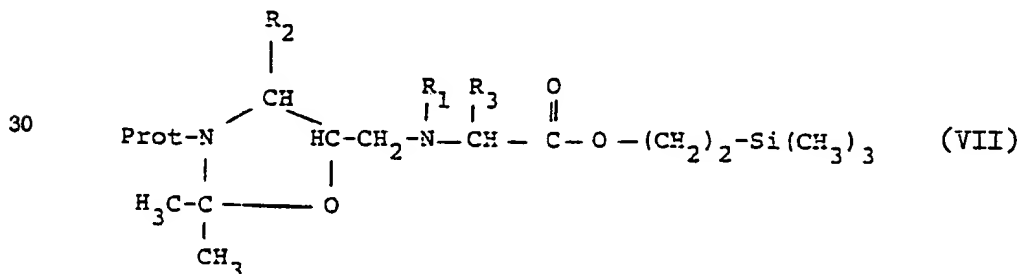
Die Verbindungen der Formel I, in denen A die Gruppe $\begin{array}{c} OH \\ | \\ -CH- \end{array}$ bedeutet, können wie folgt hergestellt werden.

Die Zwischenprodukte der Formel IV werden mit einem üblichen Reduktionsmittel, wie Natriumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid, Lithium-tri-tert.-butoxyaluminiumhydrid usw. zu einer Verbindung der Formel VI



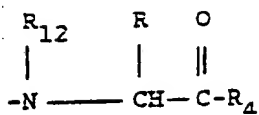
20 Das Zwischenprodukt der Formel VI wird dann zur Entfernung der Schutzgruppe R_{40} behandelt und das erhaltene Amin mit der Carbonsäure der Formel V wie vorstehend beschrieben zum Endprodukt umgesetzt.

Die Verbindungen der Formel I, in denen A die Gruppe $\begin{array}{c} OH \\ | \\ -CH- \end{array}$ bedeutet, können auch durch Umsetzung eines Oxazolidin-trimethylsilyläthylesters der Formel VII



35 zur Einführung der gewünschten Gruppierung der Formel

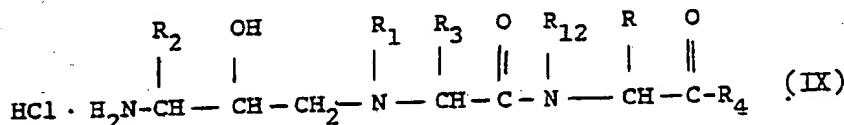
3542567



- 5 hergestellt werden. Beispielsweise wird der Ester der Formel VII mit tetra-n-Butylammoniumfluorid und dann mit dem Aminosäure-ester oder -amid der Formel VIII



- 15 in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid und Hydroxybenzotriazolhydrat behandelt. Das erhaltene Oxazolidin wird dann mit Trifluoressigsäure und wäßriger Salzsäure zum Zwischenprodukt der Formel IX umgesetzt.



- 20 Das Zwischenprodukt der Formel IX wird hierauf mit der Carbonsäure der Formel V in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid und Hydroxybenzotriazol gemäß vorstehender Beschreibung zum Endprodukt umgesetzt.

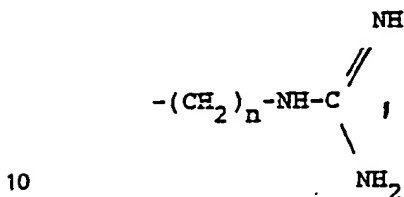
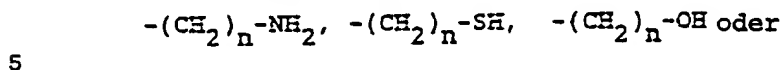
- 25 Wenn in den vorstehenden Umsetzungen der Rest R_1 ein Wasserstoffatom darstellt, wird das Stickstoffatom beispielsweise durch Umsetzung des Zwischenproduktes der Formel IV mit Benzyloxycarbonylchlorid in Gegenwart von Pyridin und Benzol mit einer Schutzgruppe versehen. Die Benzyloxycarbonylgruppe kann dann in der letzten Stufe der Synthese durch Hydrierung in Gegenwart von Palladium-auf-Kohlenstoff als Katalysator entfernt werden.

- 35 In ähnlicher Weise werden, falls einer der Reste R , R_1 , R_2 , R_3 , R_7 und R_9 in den vorstehenden Umsetzungen den Rest $-(\text{CH}_2)_n$ -aryl, in dem Aryl eine Phenyl-, 1-Naphthyl- oder

00.12.55

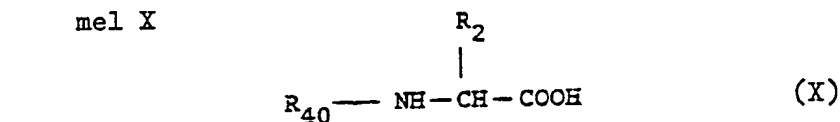
3542567

- 1 2-Naphthylgruppe, substituiert mit mindestens einer Hydroxyl- oder Aminogruppe, den Rest $-(CH_2)_n$ -hetero, in dem hetero eine Imidazolylgruppe bedeutet oder den Rest



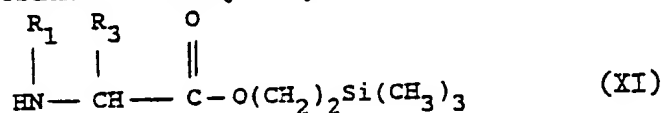
- die Hydroxyl-, Amino-, Imidazolyl-, Mercaptan- oder Guanidinyldynylgruppe während der Umsetzung geschützt.. Geeignete Schutzgruppen sind ^{beispielsweise} die Benzylloxycarbonyl-, tert.-Butoxycarbonyl-, Benzyl-, Benzhydryl- und Tritylgruppe, sowie die Nitrogruppe im Falle der Guanidinyldynylgruppe. Die Schutzgruppe wird durch Hydrierung, Behandlung mit einer Säure oder in anderer bekannter Weise nach Beendigung der Umsetzung entfernt.

- 20 Die Ausgangsverbindungen der Formel II können durch Umsetzung einer am Stickstoffatom geschützten Aminosäure der Formel X



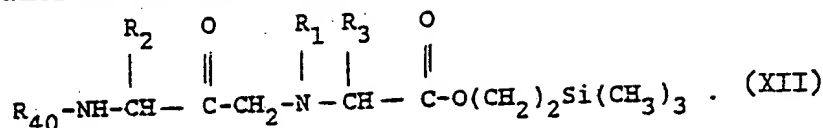
mit Isobutylchloroformat, gefolgt von Diazomethan und schließlich Salzsäure hergestellt werden.

- 30 Der Oxazolidin-trimethylsilyläthylester der Formel VII kann durch Umsetzung des Halogenmethylketons der Formel II mit dem Aminosäure-trimethylsilylester der Formel XI



- 35 in Gegenwart von Natriumjodid, Natriumbicarbonat und Dimethylformamid hergestellt werden, wobei eine Verbindung

1 der Formel XII erhalten wird.





5 Das Keton der Formel XII wird durch Behandlung mit Natriumborhydrid oder einem anderen der vorstehend beschriebenen Reduktionsmittel zum entsprechenden Alkohol reduziert. Dieser Alkohol wird dann mit 2-Methoxypropen in Gegenwart einer katalytischen Menge Pyridinium-p-toluolsulfonsäure behandelt, wobei der gewünschte Oxazolidin-trimethylsilyläthylester erhalten wird.


15 Die in den vorstehenden Verfahren eingesetzten verschiedenen Peptid-Zwischenstufen sind bekannt oder können leicht nach bekannten Verfahren hergestellt werden; vgl. z.B. "The Peptides", Vol. 1, "Major Methods of Peptide Bond Formation", Academic Press (1979).

20 Bevorzugte Verbindungen der Erfindung sind diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen A die Gruppe



R_1 ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe $-SO_2-$  oder

25 $-SO_2-$  $-CH_3$ insbesondere ein Wasserstoffatom darstellt,

R_2 einen unverzweigten oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzyl- oder Phenäthylgruppe oder die Gruppe $-CH_2-$ , insbesondere die

30 Gruppe $-CH_2-CH(CH_3)_2$, bedeutet,

R_3 ein Wasserstoffatom, einen unverzweigten oder verzweigten Niederalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzyl- oder Phenäthylgruppe, insbesondere die Gruppe $-CH_2-CH(CH_3)_2$ oder $-CH(CH_3)_2$, darstellt,

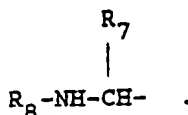
35 R_{12} ein Wasserstoffatom ist,

R einen unverzweigten oder verzweigten Niederalkylrest mit

1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzyl- oder Phenäthylgruppe, insbesondere die Gruppe $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ oder eine Benzylgruppe, bedeutet,

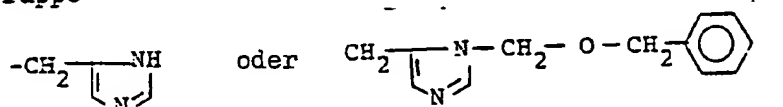
R_4 den Rest -O-niederalkyl, in dem der Niederalkylrest ein unverzweigter oder verzweigter Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist, insbesondere die Gruppe $-\text{O}-\text{CH}_3$, darstellt

R_6 die Gruppe



bedeutet,

R_7 die Gruppe



darstellt,

R_8 ein Wasserstoffatom oder die Gruppe $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ oder

$R_{10}-\text{NH}-\text{CH}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}$ bedeutet,

R_9 die Gruppe $-(\text{CH}_2)_n$ -aryl, in der der Arylrest eine Phenyl- oder 1-Naphthylgruppe darstellt und n den Wert 1 oder 2 hat, insbesondere die Gruppe $-\text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5$ bedeutet, und

R_{10} die Gruppe $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$ oder $\text{C}_6\text{H}_5-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-$, insbesondere die Gruppe $(\text{H}_3\text{C})_3\text{C}-\text{O}-\text{C}-$, darstellt.

Die Verbindungen der Formel I bilden Salze mit einer Vielzahl von anorganischen und organischen Säuren. Die nicht-toxischen, pharmazeutisch verträglichen Salze sind bevorzugt, obwohl auch andere Salze nützlich zur Abtrennung und Reinigung der Produkte sein können. Beispiele für pharmazeutisch verträgliche Salze sind die Salze mit Salzsäure, Methansulfonsäure, Schwefelsäure, Essigsäure und Maleinsäure. Die Salze werden durch Umsetzung der Verbindungen der Formel I mit einer äquivalenten Menge einer Säure in einem Medium erhalten, in dem das Salz ausfällt.

1 Die Verbindungen der Formel I enthalten Asymmetriezentren,
wenn mindestens einer der Reste R, R₂, R₃, R₇ und R₉ eine
andere Bedeutung als Wasserstoffatom haben. Ein weiteres
Asymmetriezentrum ist vorhanden, wenn A die Gruppe
5 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ bedeutet. Die Verbindungen der Formel I können somit
in Form von Diastereoisomeren sowie als Gemische davon existie-
ren. In dem vorstehend beschriebenen Verfahren können Raze-
mate, Enantiomere oder Diastereomere als Ausgangsverbindun-
10 gen eingesetzt werden. Wenn diastereomere Produkte herge-
stellt werden, können sie durch übliche chromatographische
oder fraktionierte Kristallisationsverfahren getrennt werden.

Die Verbindungen der Formel I und die pharmazeutisch verträg-
15 lichen Salze sind Wirkstoffe gegen Bluthochdruck. Sie inhi-
bieren die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I
und eignen sich deshalb zur Verminderung oder Beseitigung
der auf Angiotensin zurückzuführenden Hypertension. Die Wir-
kung des Enzyms Renin auf Angiotensinogen, ein Pseudoglobu-
lin im Blutplasma, erzeugt Angiotensin I. Angiotensin I wird
20 durch das Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) in Angioten-
sin II umgewandelt. Letzteres ist eine aktive Bluthochdruck
erzeugende Substanz, die als auslösendes Agens für verschie-
dene Formen von Bluthochdruck bei Säugern, z.B. Menschen,
25 gilt. Die Verbindungen dieser Erfindung greifen in die Re-
aktionsfolge Angiotensinogen \rightarrow (Renin) \rightarrow Angiotensin I \rightarrow
(ACE) \rightarrow Angiotensin II ein, da sie das Renin inhibieren.
Somit vermindern sie oder schalten die Bildung der Blut-
hochdruck erzeugenden Substanz Angiotensin II aus. Durch
30 Verabreichung eines Mittels, das mindestens eine Verbindung
der Erfindung enthält, wird dementsprechend die von Angio-
tensin abhängige Hypertension bei Säugern, wie Menschen,
beseitigt. Eine Einzeldosis, oder vorzugsweise zwei bis
vier Teildosen, auf der Basis von 100 bis 1000 mg, vorzugs-
35 weise etwa 250 bis 500 mg /kg Körpergewicht / Tag ist zur
Verminderung des Blutdrucks geeignet. Die Stoffe werden

00.13.88

3542567

1 vorzugsweise oral gegeben, sie können jedoch auch parenteral, wie subkutan, intramuskulär, intravenös oder intraperitoneal angewendet werden.

5 Die Verbindungen der Erfindung können auch zusammen mit einem Diuretikum zur Behandlung von Bluthochdruck formuliert werden. Ein Kombinationspräparat, das eine Verbindung der Erfindung und ein Diuretikum umfaßt, kann in einer wirksamen Menge, die eine Gesamt-Tagesdosis von etwa 1000 bis 6000 mg, vorzugsweise
10 etwa 3000 bis 4000 mg der Verbindung der Erfindung und etwa 15 bis 300, vorzugsweise etwa 15 bis 200 mg Diuretikum umfaßt, an Säuger verabreicht werden. Beispiele für in Betracht kommende Diuretika sind die Thiazid-Diuretika, wie Chlorthiazid, Hydrochlorthiazid, Flumethiazid, Hydroflumethiazid,
15 Bendroflumethiazid, Methylclothiazid, Trichlormethiazid, Polythiazid oder Benzthiazid, sowie Ethacrynsäure, Ticrynafen, Chlorthalidon, Furosemid, Musolimin, Bumetanid, Triamteren, Amilorid und Spironolacton, sowie die Salze dieser Verbindungen.

20 Die Verbindungen der Formel I können zur Verwendung bei der Absenkung des Blutdrucks zu Präparaten, wie Tabletten, Kapseln oder Elixieren für orale Gabe oder als sterile Lösungen oder Suspensionen zur parenteralen Verabreichung formuliert werden. Etwa 100 bis 500 mg einer Verbindung der Formel I wird mit einem physiologisch verträglichen Vehikel,
25 Träger, Exzipienz, Bindemittel, Konservierungsstoff, Stabilisator und/oder Geschmacksstoff in einer Einheitsdosierungsform gemäß üblicher pharmazeutischer Praxis formuliert. Die Menge an Wirkstoff in diesen Präparaten ist derart,
30 daß eine geeignete Dosierung im angegebenen Bereich erzielt wird.

Die Beispiele erläutern die Erfindung. Die Temperaturen
35 sind in °C angegeben.

1

5

10

30

35

Eine Lösung von 9,1 g (24,9 mmol) α -(Phenylmethoxy)-carbo-
nyl-7-L-leucin-2-(trimethylsilyl)-äthylester in 200 ml Es-
sigsäureäthylester wird im Eisbad unter Stickstoff gekühlt
und mit 1 g 10% Palladium-auf-Kohlenstoff als Katalysator

00.10.81

3542567

1 versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2,5 Stunden bei Raumtemperatur einem ständigen Wasserstoffstrom ausgesetzt, dann
filtriert und unter vermindertem Druck zur Entfernung flüchtiger Bestandteile eingedampft. Ausbeute: 5,8 g L-Leucin-2-
5 (trimethylsilyl)-äthylester als flüssiges Produkt; TLC (Kieselgel, 3:1 Hexan:Essigsäureäthylester): $R_F = 0,08$.

c) [(S)-1-Chlor-5-methyl-2-oxo-3-hexyl]-carbaminsäure-1,1-dimethyläthylester

10 24,2 g (165 mMol) N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin werden absatzweise im Verlauf von 30 Minuten zu einem Gemisch von 275 ml Äther und 75 ml 40% Kalilauge in einem im Eisbad gekühlten 1 Liter Erlenmeyer-Kolben gegeben. Während der Umsetzung wird der Kolbeninhalt magnetisch gerührt und der
15 Kolben locker verschlossen. Nach Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsgemisch in der Kälte weitere 45 Minuten gerührt.

Eine Lösung von 19,2 g (77 mMol) [(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl]-L-leucin-hydrat in 180 ml trockenes Tetrahydrofuran
20 wird unter Argon auf -10 bis -15°C abgekühlt. Das Reaktionsgemisch wird mit 7,79 g (77 mMol) unverdünntes N-Methylmorpholin und anschließend vorsichtig mit 10,5 g (77 mMol) unverdünntes Isopropylchlorformat tropfenweise versetzt, wobei die Temperatur zwischen -10 und -15°C gehalten wird.
25 Nach vollständiger Zugabe wird die Lösung 15 Minuten bei -15°C gehalten. Dann wird das Diazomethan in Äther zugegeben.

Soviel Diazomethanlösung in Äther wie möglich wird in einen
30 1 Liter Erlenmeyer-Kolben dekantiert und gekühlt. Der Rest wird in einen 500 ml Scheidetrichter gegossen. Die wäßrige Schicht wird getrocknet und verworfen, während die Ätherschicht zu dem abdekantierten Material gegeben wird. Die gesamte Diazomethanlösung wird dann rasch über festem Kaliumhydroxid getrocknet, dann in einen 1 Liter fassenden
35 Filterkolben dekantiert, der an der Seite einen Anschluß

1 für Argonzuleitung aufweist. Dort wird die Lösung magnetisch
gerührt und in einem Bad auf -10°C gekühlt. Das Gesamtvolumen beträgt nun etwa 400 ml. Ein Filtertrichter wird nun an-
gebracht, der einen Anschluß für Erzeugung von Unterdruck
5 aufweist. Das gemischte Anhydrid wird nun rasch direkt in die
auf 10°C gekühlte ätherische Diazomethanlösung filtriert. Zur
Beendigung der Übertragung wird mit Äther gespült. Dann wird
der Unterdruck durch Argon aufgehoben und das Umsetzungsge-
misch auf 0°C erwärmt und 1 Stunde auf dieser Temperatur ge-
10 halten. Dann wird der Kolben verschlossen, mit einem Bal-
lon versehen und über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt.

Das Reaktionsgemisch wird sodann mit je 400 ml 3% Essig-
säure, Wasser, gesättigte Natriumbicarbonatlösung, Wasser
15 und Kochsalzlösung gespült, über Magnesiumsulfat getrocknet
und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt
wird aus Äther-Petroläther umkristallisiert. Ausbeute:
17,2 g $\angle(S)$ -1-Chlor-5-methyl-2-oxo-3-hexyl-7-carbaminsäure-
1,1-dimethyläthylester vom F. 87 bis 89°C ; $\angle\alpha_7_D = -51,2^{\circ}$
20 (c = 1, Methylenchlorid).

Elementaranalyse für $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$:

berechnet: C 56,45 H 8,29 N 16,46

gefunden: C 56,13 H 8,31 N 16,39.

25 d) N- $\angle(S)$ -3- $\angle\angle(1,1$ -Dimethyläthoxy)-carbonyl-7-amino-7-5-
methyl-2-oxohexyl-7-L-leucin-2-(trimethylsilyl)-äthyl-
ester

Ein Gemisch von 5,47 g (23,6 mmol) 2-(Trimethylsilyl)-äthyl-
ester, 1,06 g (7,1 mmol) Natriumjodid und 2,0 g (23,6 mmol)
30 Natriumbicarbonat in 18 ml Dimethylformamid wird in einer
Menge mit einer Lösung von 3,55 g (13,5 mmol) $\angle(S)$ -1-Chlor-
5-methyl-2-oxo-3-hexyl-7-carbaminsäure-1,1-dimethyläthyl-
ester in 18 ml Dimethylformamid versetzt. Das Reaktionsge-
misch wird dann unter Stickstoff bei Raumtemperatur über
35 Nacht gerührt, anschließend mit 500 ml 1:1 Essigsäureäthyl-
ester:Äther verdünnt und mit jeweils 100 ml Wasser, 5%

1 Natriumbicarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen,
über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck
eingedampft. Ausbeute: 7,8 g Rohprodukt, das durch Flash-
Chromatographie an 85 g LPS-1 Kieselgel gereinigt und mit
5 10:1 Hexan:Essigsäureäthylester eluiert wird. Ausbeute: 5,0 g
Titelverbindung als Öl; $[\alpha]_D^{20} = -15,5^\circ$ ($c = 1$, Chloroform);
TLC (Kieselgel, 6:1 Hexan:Essigsäureäthylester): $R_f = 0,11$.

e) N- α -(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl-7-amino-5-methyl-
10 2-hydroxyhexyl-L-leucin-2-(trimethylsilyl)-äthylester
2,1 g (54,5 mMol) Natriumborhydrid werden zu einer Lösung
von 5,0 g (10,9 mMol) Titelverbindung von vorstehend d) in
einem Gemisch von 150 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Wasser
gegeben, das in einem Eisbad gekühlt ist. Nach 5 Minuten wird
15 das Reaktionsgemisch in 300 ml Wasser gegossen und mit 600 ml
Essigsäureäthylester extrahiert. Der organische Extrakt wird
weiter mit Wasser und Kochsalzlösung gespült, über Magne-
siumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zu 4,7 g
Rohprodukt eingedampft. Flash-Chromatographie an 140 g LPS-1
20 Kieselgel und Eluierung mit 10:1 Petroläther:Aceton ergibt
3,5 g Titelverbindung als Öl; $[\alpha]_D^{20} = -27,8^\circ$ ($c = 1$, Chloro-
form); TLC (Kieselgel, 10:1 Petroläther:Aceton): $R_f = 0,20$.

f) (2R,3S)- und (2S,3S)-N- α -(1,1 Dimethyläthoxy)-carbo-
25 nyl-7-amino-5-methyl-2-hydroxyhexyl-N-(phenylmethoxy)-
carbonyl-L-leucin-2-(trimethylsilyl)-äthylester
Ein Gemisch von 3,5 g (7,6 mMol) der vorstehend unter e)
erhaltenen Verbindung und 2,8 g (11,4 mMol) N-(Phenylmeth-
oxy)-carbonyloxy-succinimid in 13,5 ml trockenes Tetra-
30 hydrofuran wird unter Stickstoff in einem verschlossenen
Kolben bei Raumtemperatur 48 Stunden gerührt, dann mit
100 ml Äther verdünnt und mit Wasser und Kochsalzlösung
gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermin-
dertem Druck zu 5,6 g Rohprodukt eingedampft. Das Gemisch
35 wird durch 60 g LPS-1-Kieselgel Flash-filtriert und mit
20:1 Petroläther:Aceton eluiert. Dann wird es an Waters Prep

1 500 LC unter Verwendung von zwei Säulen getrennt und mit
 25:1 Petroläther:Aceton eluiert (250 ml/min, 200 ml Frakti-
 onen). Homogene Fraktionen des zuerst eluierten Isomers wer-
 den vereinigt, wobei 1,53 g (2S,3S)-N- β -(1,1-Dimethyläth-
 5 oxy)-carbonyl-7-amino-5-methyl-2-hydroxyhexyl-7-N- β -(phenyl-
 methoxy)-carbonyl-7-L-leucin-2-(trimethylsilyl)äthylester
 erhalten werden; $[\alpha]_D^{20} = -57,4^\circ$ (c = 1, Chloroform); TLC
 (Kieselgel, 10:1 Petroläther:Aceton): $R_f = 0,24$.

Analyse für $C_{31}H_{54}N_2O_7Si$:

10 berechnet: C 62,59 H 9,15 N 4,71
 gefunden: C 62,57 H 8,87 N 4,99.

Nach 152 mg einer gemischten Fraktion werden 1,72 g reines
 (2R,3S)-N- β -(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl-7-amino-5-
 15 methyl-2-hydroxyhexyl-7-N- β -(phenylmethoxy)-carbonyl-7-L-leucin-
 2-(trimethylsilyl)-äthylester als Öl erhalten; $[\alpha]_D^{20} = -25,2^\circ$
 (c = 1, Chloroform); TLC (Kieselgel, 10:1 Petroläther:Ac-
 ton): $R_f = 0,21$.

Analyse für $C_{31}H_{54}N_2O_7Si$:

20 berechnet: C 62,59 H 9,15 N 4,71
 gefunden: C 62,29 H 9,28 N 4,62.

g) (2R,3S)-N- β -(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl-7-2,2-di-
 methyl-4-(2-methylpropyl)-oxazolidin-5-yl-7-methyl-7-N-
 25 β -(phenylmethoxy)-carbonyl-7-L-leucin-2-(trimethylsilyl)-
 äthylester

2,42 g (4,1 mMol) (2R,3S)-Isomeres von vorstehender Stufe f)
 werden in 72 ml wasserfreies Methylenchlorid gelöst und mit
 5,9 g (82 mMol) 2-Methoxypropen und anschließend mit 0,206 g
 30 (0,802 mMol) Pyridinium-p-toluolsulfonsäure behandelt. Das
 Reaktionsgemisch wird unter Stickstoff bei Raumtemperatur
 1 Stunde gerührt und dann mit 500 ml Äther verdünnt und mit
 Wasser und Kochsalzlösung gespült, über Magnesiumsulfat ge-
 trocknet und unter vermindertem Druck zu 3,1 g Rohprodukt
 35 eingedampft. Chromatographie an Waters Prep 500 LC unter
 Verwendung von zwei Säulen, die mit 35:1 Petroläther:Aceton

- 1 (250 ml/min, 125 ml Fraktionen) eluiert werden, ergibt 2,2 g
 Titelerbindung als Öl; $[\alpha]_D^{20} = -4,3^{\circ}$ (c = 1, Chloroform);
 TLC (Kieselgel, 15:1 Petroläther:Aceton): $R_f = 0,44$.
 Analyse für $C_{34}H_{58}N_2O_7Si$:
 5 berechnet: C 64,32 H 9,21 N 4,41
 gefunden: C 64,39 H 9,40 N 4,25.

- h) (2R,3S)-N-~~N~~-~~2~~-(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl-2,2-
 dimethyl-4-(2-methylpropyl)-oxazolidin-5-yl-7-methyl-7-N-
 10 ~~2~~-(phenylmethoxy)-carbonyl-7-L-valin-methylester
 Eine Lösung von 2,2 g (3,46 mMol) 2-(Trimethylsilyl)-äthyl-
 ester-Produkt von Teil g) in 26 ml Dimethylformamid wird un-
 ter Stickstoff bei Raumtemperatur mit 2,2 g (6,92 mMol)
 Tetra-n-butyl-ammoniumfluorid-trihydrat versetzt. Nach
 15 15 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit 200 ml 1:1 Äther:
 Essigsäureäthylester verdünnt und mit dreimal 75 ml Wasser
 und dann mit Kochsalzlösung gespült und über Magnesiumsul-
 fat getrocknet. Entfernung des Lösungsmittels unter vermin-
 dertem Druck ergibt 1,85 g Carbonsäure-Zwischenprodukt.
 20 TLC (Kieselgel, 20:1:1 Chloroform:Methanol:Essigsäure):
 $R_f = 0,64$.

- 3,46 mMol des rohen Carbonsäure-Materials werden in 30 ml
 Tetrahydrofuran unter Stickstoff gelöst. Die Lösung wird
 25 im Eisbad gekühlt und mit 580 mg (3,46 mMol) L-Valin-methyl-
 ester-monohydrochlorid, 530 mg (3,46 mMol) Hydroxybenzotria-
 zolhydrat und schließlich 749 mg (3,63 mMol) Dicyclohexyl-
 carbodiimid, gefolgt von 350 mg (3,46 mMol) N-Methylmor-
 pholin behandelt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf
 30 Raumtemperatur erwärmen gelassen, dann filtriert und in
 200 ml 1:1 Essigsäureäthylester:Äther aufgenommen. Die or-
 ganische Lösung wird mit 60 ml Mengen 5% Kaliumbisulfatlö-
 sung, Wasser, gesättigte Natriumbicarbonatlösung und Koch-
 salzlösung gespült, über Magnesiumsulfat getrocknet und un-
 35 ter vermindertem Druck zu 2,4 g Rohprodukt eingedampft.
 Flash-Chromatographie an 120 g LPS-1 Kieselgel und Eluierung

1 mit 20:1 Petroläther:Aceton ergibt 1,9 g Titelverbindung;
[α]_D²⁰ = +10,4° (c = 1, Chloroform); TLC (Kieselgel 15:1
Petroläther:Aceton): R_f = 0,08.

5 i) (2R,3S)-N-[(5-[(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl]-3-
[(phenylmethoxy)-methyl]-L-histidyl]-amino]-2-hydroxy-
5-methylhexyl]-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-L-leucyl]-L-
valin-methylester

Eine Lösung von 1,8 g (2,78 mMol) Methylester-Produkt von
10 Teil h) in 18 ml Methylenchlorid wird auf 0°C abgekühlt und
mit 9 ml Trifluoressigsäure behandelt. Das Kühlbad wird ent-
fernt und das Reaktionsgemisch 1 Stunde gerührt. Dann wird
es unter vermindertem Druck eingedampft und mit 12 ml Te-
trahydrofuran und 6 ml 1N Salzsäure behandelt. Nach 1 Stun-
15 de wird das Reaktionsgemisch mit 75 ml gesättigte Natrium-
bicarbonatlösung und 75 ml Chloroform versetzt. Die basi-
sche wäßrige Schicht wird mit weiteren 75 ml Chloroform ex-
trahiert und die vereinigten organischen Extrakte werden
mit Kochsalzlösung gespült, über Magnesiumsulfat getrock-
20 net und unter vermindertem Druck zu 1,4 g roher Aminoalko-
hol eingedampft. TLC (Kieselgel, 10:1 Chloroform:Methanol):
R_f = 0,31.

2,78 mMol des erhaltenen Aminoalkohols werden in 25 ml
25 Tetrahydrofuran gelöst, das mit 425 mg (2,78 mMol) Hydroxy-
benzotriazolhydrat und 1,04 g (2,78 mMol) 3-[(Phenylmeth-
oxy)-methyl]-1-[(phenylmethoxy)-carbonyl]-L-histidin ver-
setzt wird. Das Reaktionsgemisch wird im Eisbad gekühlt,
mit 602 mg (2,92 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid behandelt
30 und unter Stickstoff über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt.
Das Reaktionsgemisch wird dann mit 200 ml 4:1 Essigsäure-
äthylester:Äther verdünnt, filtriert und mit 50 ml Mengen
5% Kaliumbisulfat, Wasser, gesättigte Natriumbicarbonatlö-
sung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesium-
35 sulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zu 2,3 g
Rohprodukt eingedampft. Chromatographie an Waters Prep 500 IC

- 1 unter Verwendung von zwei Säulen und Eluierung mit 40:1
 Chloroform:Methanol (250 ml/min, 125 ml Fraktionen) ergibt
 1,9 g der Titelverbindung als glasartiger Feststoff vom
 F. 62 bis 67°C; $[\alpha]_D^{20} = -22,4^\circ$ (c = 1, Chloroform). TLC
 5 (Kieselgel 20:1 Chloroform:Methanol): $R_f = 0,34$.
 Analyse für $C_{46}H_{86}N_6O_{10} \cdot 0,6 H_2O$:
 berechnet: C 63,08 H 7,96 N 9,60
 gefunden: C 63,14 H 7,89 N 9,20.
- 10 j) (2R,3S)-N-~~N~~-3-(L-Histidylamino)-2-hydroxy-5-methylhe-
~~xy~~l-7-L-leucyl-7-L-valin-methylester-hydrochlorid (1:3,1)
 Eine Lösung von 606 mg (0,7 mMol) Methylester-Produkt von
 Teil (i) in 14 ml 4:1 Essigsäure:Wasser, die 4 Äquivalente
 Salzsäure (2,8 mMol) enthält, wird mit 200 mg 10% Palladium-
 15 ~~auf~~-Kohlenstoff als Katalysator behandelt. Das Reaktions-
 gemisch wird in einer Parr-Apparatur über Nacht bei einem
 Druck von etwa 3,5 bar Wasserstoff bei Raumtemperatur ge-
 schüttelt. Dann wird das Gemisch an AG 1-X2 (10 ml Säulen-
 bett, betrieben in 8:1 Wasser:Methanol) in die entsprechen-
 20 den Acetatsalze umgewandelt. Das lyophilisierte Gemisch der
 Acetatsalze wird dann an 160 ml HP-20 säulenchromatogra-
 phisch mit einem Elutionsgradienten von 1,5 Liter 5:95:0,5
 Methanol:Wasser:Essigsäure mit 1,5 Liter 70:30:0,2 Methanol:
 Wasser:Essigsäure (Fließgeschwindigkeit 2,5 ml/min, 10 ml
 25 Fraktionsgrößen) vereinigt. Die homogenen Fraktionen des
 zuerst eluierten Materials ergeben 225 mg Triacetatsalz
 der Titelverbindung.
- Das Triacetatsalz wird an einer AG 1-X2 (Cl^-)-Säule in das
 30 Trihydrochloridsalz umgewandelt, lyophilisiert und aus
 Methanol-Äther gefällt. Der erhaltene leicht gelbe Nieder-
 schlag wird im Hochvakuum sorgfältig getrocknet, um Spu-
 ren Äther zu entfernen. Ausbeute: 160 mg Titelverbindung
 als leicht schmutzig weißes Pulver vom F. 182 bis 232°C
 35 (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ$ (c = 0,5, Methanol); TLC (Kieselgel;
 5:1:1:1 n-Butanol:Pyridin:Essigsäure:Wasser): $R_f = 0,63$.

- 1 Analyse für $C_{25}H_{46}N_6O_5 \cdot 3,1 HCl \cdot 1,7 H_2O$
 berechnet: C 45,88 H 8,09 N 12,84 Cl 16,80
 gefunden: C 45,83 H 7,73 N 12,51 Cl 16,81.

Beispiel 2

- 5 (2R,3S)-N- α -[5- α -N-[(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl]-L-histidyl]-amino-2-hydroxy-5-methylhexyl-L-leucyl-L-valin-methylester-acetatsalz (1:1)
 Durch Vereinigung der homogenen Fraktionen der zweiten Kom-
 10 ponente, die aus der HP-20 Säule in Beispiel 1 j) erhalten wird, werden 144 mg der Titelverbindung vom F. 66 bis 77°C erhalten; $[\alpha]_D^{20} = -31,6^\circ$ (c = 0,5, Methanol); TLC (Kieselgel, 90:20:2,5:1 Chloroform:Methanol:Wasser:Essigsäure): $R_f = 0,26$.

- 15 Analyse für $C_{30}H_{54}N_6O_7 \cdot C_2H_4O_2 \cdot 0,4 H_2O$
 berechnet: C 56,68 H 8,74 N 12,40
 gefunden: C 56,54 H 8,67 N 12,77.

Beispiel 3

- 20 (2S,3S)-N- α -[5- α -N-[(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl]-L-histidyl]-amino-2-hydroxy-5-methylhexyl-L-leucyl-L-valin-methylester

- a) (2S,3S)-N- α -[5- α -N-[(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl]-2,2-dimethyl-4-(2-methylpropyl)-oxazolidin-5-yl]-methyl-L-leucin-2-(trimethylsilyl)-äthylester

- 3,49 g (48,4 mMol) 2-Methoxypropen werden zu einer Lösung von 1,44 g (2,42 mMol) der in Beispiel 1 f) hergestellten
 30 2-(Trimethylsilyl)-äthylesterverbindung in 42 ml wasserfreies Methylenchlorid gegeben. Dann werden 0,12 g (0,48 mMol) Pyridin-p-toluolsulfonsäure zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter Stickstoff 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, dann mit 350 ml Äther verdünnt, mit Wasser und
 35 Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zu 2,0 g Rohprodukt einge-

3542567

- 1 dampft. Flash-Chromatographie an 113 g LPS-1 Kieselgel und
Eluierung mit einem Gradienten von 100:1 bis 25:1 Petrol-
äther:Aceton ergibt 1,46 g Titelverbindung als Öl; $[\alpha]_D^{20} =$
-19,6° (c = 1, Chloroform); TLC (Kieselgel, 10:1 Petrol-
5 äther:Aceton): $R_f = 0,55$.

Analyse für $C_{54}H_{58}N_2O_7Si$:

| | | | |
|------------|---------|--------|---------|
| berechnet: | C 64,32 | H 9,21 | N 4,41 |
| gefunden: | C 64,60 | H 9,19 | N 4,24. |

- 10 b) (2S,3S)-N-~~/N-//3-~~[(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl]-2,2-
dimethyl-4-(2-methylpropyl)-oxazolidin-5-yl]-methyl-N-
[(phenylmethoxy)-carbonyl]-L-leucyl]-L-valin-methylester
Eine Lösung von 1,6 g (2,52 mMol) 2-(Trimethylsilyl)-äthyl-
ester-Produkt von Teil a) in 19 ml Dimethylformamid wird mit
15 1,6 g (5,04 mMol) Tetra-n-butylammoniumfluorid-trihydrat
versetzt. Nach 15 Minuten wird das Reaktionsgemisch mit
200 ml 1:1 Essigsäureäthylester:Äther verdünnt. Der orga-
nische Extrakt wird mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen,
über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck
20 zu 1,4 g rohes Carbonsäure-Zwischenprodukt eingedampft.

- 2,52 mMol des rohen Carbonsäure-Zwischenproduktes werden in
22 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wird im Eisbad un-
ter Stickstoff gekühlt und mit 0,385 g Hydroxybenzotriazol-
25 hydrat und 0,422 g (2,52 mMol) L-valin-methylester-monohy-
drochlorid behandelt. Anschließend werden 0,547 g (2,65
mMol) Dicyclohexylcarbodiimid und dann 0,255 g (2,52 mMol)
N-Methylmorpholin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird über
Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, dann filtriert und in
30 180 ml 2:1 Essigsäureäthylester:Äther aufgenommen. Die or-
ganische Lösung wird mit 5% Kaliumbisulfat, Wasser, gesät-
tigte Natriumbicarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung
gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter ver-
mindertem Druck zu 1,8 g Rohprodukt eingedampft. Flash-
35 Chromatographie an 90 g LPS-1 Kieselgel unter Eluierung mit
15:1 Petroläther:Aceton ergibt 1,35 g Titelverbindung;

1 $[\alpha]_D = -55,1^\circ$ (c = 1, Chloroform); TIC (Kieselgel, 10:1
Petroläther:Aceton): $R_f = 0,13$.

Analyse für $C_{35}H_{57}N_3O_8$:

5 berechnet: C 64,89 H 8,87 N 6,49
gefunden: C 64,88 H 8,98 N 6,34.

10 c) (2S,3S)-N- α -[3-[N-(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl-3-
[phenylmethoxy)-methyl-L-histidyl]-amino-2-hydroxy-
5-methylhexyl]-[phenylmethoxy)-carbonyl-L-leucyl-L-
valin-methylester

Eine Lösung von 585 mg (0,903 mMol) Methylester-Produkt von
Teil b) in 6 ml trockenes Methylenchlorid wird im Eisbad
unter Argon gekühlt und mit 3 ml Trifluoressigsäure behan-
delt. Das Kühlbad wird entfernt und nach 1 Stunde wird das
15 Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zu einem Öl ein-
gedampft. Dieses Öl wird in 4 ml Tetrahydrofuran gelöst und
dann mit 2 ml 1N Salzsäure behandelt. Das erhaltene Gemisch
wird 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann mit
25 ml gesättigte Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht.
20 Das Gemisch wird mit zweimal 25 ml Chloroform extrahiert.
Die organischen Extrakte werden mit Kochsalzlösung gewa-
schen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter verminder-
tem Druck zu 440 mg roher Aminoalkohol eingedampft. TIC
(Kieselgel, 9:1 Chloroform:Methanol): $R_f = 0,28$.
25 0,867 mMol des Aminoalkohols werden in 8 ml Tetrahydrofuran
gelöst. Die erhaltene Lösung wird mit 133 mg (0,867 mMol)
Hydroxybenzotriazolhydrat und 325 mg (0,867 mMol) 3-[Phe-
nylmethoxy)-methyl-1-[phenylmethoxy)-carbonyl-L-histidin
versetzt. Das Gemisch wird im Eisbad unter Argon gekühlt
30 und mit 188 mg (0,910 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid behan-
delt. Dann wird das Reaktionsgemisch über Nacht auf Raum-
temperatur erwärmt, anschließend filtriert und der Rück-
stand in 6:1 Äthylacetat:Äther aufgenommen. Die Lösung wird
mit je 15 ml 5% Kaliumbisulfatlösung, Wasser, gesättigte
35 Natriumbicarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen,
über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck

3542567

1 zu 758 mg Rohprodukt eingedampft. Flash-Chromatographie an
40 g LPS-1 Kieselgel und Eluierung mit 20:1 Chloroform:
Methanol ergibt 686 mg der Titelverbindung als glasiger
Feststoff vom F. 53 bis 60°C; $[\alpha]_D^{20} = -55,2^\circ$ (c = 1, Chlo-
5 roform); TIC (Kieselgel, 20:1 Chloroform:Methanol): $R_f =$
0,13.

Analyse für $C_{48}H_{68}N_6O_{10} \cdot 1H_2O$:

| | | | |
|------------|---------|--------|---------|
| berechnet: | C 62,56 | H 7,99 | N 9,52 |
| gefunden: | C 62,51 | H 7,98 | N 9,39. |

10

d) (2S,3S)-N-~~N~~-[5-~~N~~-(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl]-
L-histidyl-~~7~~-amino-~~7~~-2-hydroxy-5-methylhexyl]-L-leucyl]-
L-valin-methylester

Eine Lösung von 605 mg (0,7 mmol) Methylester-Produkt von
15 Teil c) in 12 ml 4:0,8:0,2 Essigsäure:Wasser:Dimethylform-
amid, die 2,2 Äquivalente Salzsäure enthält, wird mit 280 mg
10% Palladium-auf-Kohlenstoff als Katalysator versetzt. Das
Gemisch wird in einer Parr-Apparatur bei etwa 3,5 bar Was-
serstoffdruck 18 Stunden geschüttelt, dann filtriert und
20 unter vermindertem Druck zu 560 mg Rohprodukt eingedampft.
Wiederholte Gradienten-Chromatographie an HP-20 unter Ver-
wendung von Methanol:Wasser:verdünnte Essigsäure ergibt
schließlich 290 mg gereinigtes Produkt. Durch abschließende
Flash-Chromatographie unter Verwendung von 25 g LPS-1 Kie-
25 selgel und Eluierung mit 100:25:2,5:1 Chloroform:Methanol:
Wasser:Essigsäure werden 212 mg Titelverbindung vom F. 73
bis 83°C erhalten; $[\alpha]_D^{20} = -40,2^\circ$ (c = 0,5, Methanol);
TIC (Kieselgel, 90:20:2,5:1 Chloroform:Methanol:Wasser:
Essigsäure): $R_f = 0,34$.

30 Analyse für $C_{30}H_{54}N_6O_7 \cdot 1,2 H_2O$:

| | | | |
|------------|---------|--------|----------|
| berechnet: | C 56,97 | H 8,99 | N 13,29 |
| gefunden: | C 56,94 | H 8,87 | N 13,14. |

35

Beispiel 4

- (2S,3S)-N- β -[β -(L-Histidylamino)-2-hydroxy-5-methylhexyl]-L-leucyl-L-valin-methylester-hydrochlorid (1:3)
 Eine Lösung von 108 mg (0,17 mMol) (2S,3S)-N- β -[β -(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl-L-histidyl]-amino-2-hydroxy-5-methylhexyl-L-leucyl-L-valin-methylester in 15 ml destillierte Trifluoressigsäure wird mit Stickstoff gespült, verschlossen und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zu 193 mg Rohprodukt eingedampft. Dieses wird mit 10 mg aus einem vorangegangenen Ansatz vereinigt und die gesamten 203 mg werden an 6,4 ml (5,5 Äquiv.) AG 1-X2 (Cl⁻)-Harz chromatographiert und mit Wasser eluiert. Lyophilisierung ergibt 121 mg teilgereinigtes Produkt, das erneut mit 15 ml Trifluoressigsäure 1 Stunde behandelt und dann unter vermindertem Druck eingedampft und lyophilisiert wird. Die chromatographische Reinigung erfolgt an einer 35 ml Säule mit Harz HP-20, gepackt in 96:2:2 Wasser:1N Salzsäure:Methanol und Eluierung mit einem Gradienten von 150 ml 96:2:2 auf 150 ml 58:2:40 Wasser:1N Salzsäure:Methanol. Durch Vereinigung der homogenen Produktfraktionen werden 92 mg Titelverbindung vom F. 180 bis 250°C erhalten; $[\alpha]_D^{25} = -25,8^\circ$ (c = 0,5, Methanol); TIC (Kieselgel, 5:1:1:1 n-Butanol:Pyridin:Essigsäure:Wasser): R_f = 0,67.
- 25 Analyse für C₂₅H₄₆N₆O₅·3HCl·2,3 H₂O:
 berechnet: C 45,39 H 8,17 N 12,71 Cl 16,08
 gefunden: C 45,36 H 7,91 N 12,70 Cl 16,04.

Beispiel 5

- 30 (2S,3S)-N- β -[β -(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl-L-phenylalanyl]-L-histidyl-L-amino-2-hydroxy-5-methylhexyl-L-leucyl-L-valin-methylester-monoacetatsalz
- a) (2S,3S)-N- β -[β -(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl-L-phenylalanyl]- β -(phenylmethoxy)-methyl-L-histidyl-L-amino-2-hydroxy-5-methylhexyl-L-leucyl-L-valin-methylester
- 35

- 1 Eine Lösung von 1,20 g (1,59 mMol) der in Beispiel 3 c) her-
gestellten Methylesterverbindung in 20 ml Essigsäureäthyl-
ester wird im Eisbad unter Stickstoff gekühlt und mit HCl-
Gas gesättigt. Das Bad wird entfernt und das Reaktionsge-
5 misch verschlossen 80 Minuten bei Raumtemperatur belassen,
dann unter vermindertem Druck eingedampft und mit Äther di-
geriert. Ausbeute: 1,02 g rohes bis-Hydrochlorid.

- Eine Lösung von 1,02 g (1,22 mMol) dieses Materials, 0,323 g
10 (1,22 mMol) N-[(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl]-L-phenylala-
nin, 0,181 g (1,34 mMol) Hydroxybenzotriazolhydrat in 14 ml
Dimethylformamid wird in einem Eis-Wasser-Bad unter Stick-
stoff gekühlt und mit 0,264 g (1,28 mMol) Dicyclohexylcar-
bodiimid und dann mit 0,246 g (1,28 mMol) N-Methylmorpholin
15 behandelt. Das Reaktionsgemisch wird dann über Nacht auf
Raumtemperatur erwärmt, mit 30 ml Essigsäureäthylester ver-
dünnt, filtriert, weiter mit 60 ml Essigsäureäthylester und
25 ml Äther verdünnt. Das erhaltene Gemisch wird mit jeweils
20 ml 5% Kaliumbisulfatlösung, Wasser, gesättigter Natrium-
bicarbonatlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über
Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zu
1,35 g Rohprodukt eingedampft. Flash-Chromatographie an
80 g LPS-1 Kieselgel und Gradienteneluierung mit 2:1 Chlo-
roform:Äthylacetat auf 16:1 Chloroform:Methanol ergibt nach
25 Vereinigung der homogenen Produktfraktionen 820 mg der Ti-
telverbindung vom F. 71 bis 81°C; $[\alpha]_D^{25} = 33,1^\circ$ (c = 1,
Chloroform); TLC (Kieselgel, 12:1 Chloroform:Methanol):
 $R_f = 0,22$.

- 30 b) (2S,5S)-N-[(N-[(3-[(N-[(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl]-
L-phenylalanyl]-L-histidyl]-amino]-2-hydroxy-5-methyl-
hexyl]-L-leucyl]-L-valin-methylester-monoacetatsalz
Ein Gemisch von 500 mg (0,490 mMol) Methylester-Produkt
von Teil a), 150 mg 20% Palladiumhydroxid-auf-Kohlenstoff
35 als Katalysator und 1,08 ml 1N Salzsäure in 24 ml 5:1 Me-
thanol:Wasser wird auf einer Parr-Apparatur unter einem

- 1 Wasserstoffdruck von etwa 3,5 bar 16 Stunden geschüttelt.
Dann wird das Reaktionsgemisch filtriert, unter vermindertem
Druck eingedampft und an 40 g LPS-1-Kieselgel Flash-chroma-
tographiert und mit 100:20:2,5:1 Chloroform:Methanol:Wasser:
- 5 Essigsäure eluiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden
vereinigt und mit Äther digeriert. Ausbeute: 271 mg der
Titelverbindung vom F. 81 bis 93°C; $[\alpha]_D^{20} = -27,8^\circ$ (c = 0,5,
Methanol); TLC (Kieselgel, 100:20:2,5:1 Chloroform:Methanol:
Wasser:Essigsäure): $R_f = 0,52$.
- 10 Analyse für $C_{39}H_{63}N_7O_8 \cdot C_2H_4O_2 \cdot 0,6 H_2O$:
berechnet: C 59,41 H 8,29 N 11,83
gefunden: C 59,43 H 8,38 N 11,55.

Beispiel 6

- 15 (2R,3S)-N- α -[3-[[N- α -(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl]-L-
phenylalanyl]-L-histidyl]-amino-2-hydroxy-5-methylhexyl]-
L-leucyl]-L-valin-methylester-monoacetatsalz

- a) (2R,3S)-N- α -[3-[[N- α -(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl]-
20 L-phenylalanyl]-3-[(phenylmethoxy)-methyl]-L-histidyl]-
amino-2-hydroxy-5-methylhexyl]-L-leucyl]-L-valin-
methylester

- Eine Lösung von 1,23 g (1,42 mMol) der in Beispiel 1 i)
hergestellten Methylester-Verbindung in 20 ml Essigsäure-
25 äthylester wird in einem Eis-Wasser-Bad unter Argon abge-
kühlt und mit trockenem HCl gesättigt. Das Bad wird entfernt
und nach 40 Minuten wird das Reaktionsgemisch unter vermin-
dertem Druck zu einem glasigen Stoff eingeeengt, der mit
Äther digeriert wird. Ausbeute: 1,08 g rohes bis-Hydrochlo-
30 rid.

- Eine Lösung von 1,08 g (1,29 mMol) des erhaltenen Materials,
0,342 g (1,29 mMol) N- α -(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl]-L-
phenylalanin, 0,192 g (1,42 mMol) Hydroxybenzotriazolhydrat
35 in 15 ml Dimethylformamid wird in einem Eis-Wasser-Bad un-
ter Argon gekühlt und mit 0,279 g (1,35 mMol) Dicyclohexyl-

1 carbodiimid und danach mit 0,261 g (2,58 mMol) N-Methyl-
morpholin behandelt. Das Umsetzungsgemisch wird anschlie-
ßend über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt, dann mit 30 ml
Essigsäureäthylester verdünnt, 15 Minuten im Eisbad gekühlt
5 und dann filtriert. Der Extrakt wird danach mit 25 ml Äther
behandelt und die organische Lösung mit jeweils 20 ml 5%
Kaliumbisulfatlösung, Wasser, gesättigte Natriumbicarbo-
natlösung, Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Magne-
siumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zu 1,43 g
10 Rohprodukt eingedampft. Flash-Chromatographie an 77 g LPS-1
Kieselgel, gepackt und anfänglich eluiert mit 2:1 Chloro-
form:Essigsäureäthylester (150 ml), gefolgt von einem Gra-
dienten von 400 ml 2:1 Chloroform:Essigsäureäthylester auf
16:1 Chloroform:Methanol ergibt 1,09 g Titelverbindung als
15 homogenes Produkt vom F. 73 bis 80°C; $[\alpha]_D^{20} = -18,1^\circ$ (c =
1, Chloroform); TLC (Kieselgel, 12:1 Chloroform:Methanol):
 $R_f = 0,43$.

b) (2R,3S)-N-N-3-N-N-(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl-7-
20 L-phenylalanyl-7-L-histidyl-7-amino-7-2-hydroxy-5-methyl-
hexyl-7-L-leucyl-7-L-valin-methylester-monoacetatsalz
Eine Lösung von 500 mg (0,490 mMol) Methylester-Produkt von
Teil a) in einem Gemisch aus 20 ml Methanol und 4 ml Wasser
wird mit 1,08 ml 1N Salzsäure und 150 mg 20% Palladiumhy-
25 droxid-auf-Kohlenstoff als Katalysator versetzt. Das Ge-
misch wird unter einem Wasserstoffdruck von etwa 3,5 bar
auf einer Parr-Apparatur 15 Stunden bei Raumtemperatur hy-
driert, dann filtriert und unter vermindertem Druck zu
400 mg Rohprodukt eingedampft. Flash-Chromatographie an
30 45 g LPS-1 Kieselgel und Eluierung mit 100:20:2,5:1 Chlo-
roform:Methanol:Wasser:Essigsäure ergibt 310 mg gereinigtes
Produkt. Digerieren mit Äther und danach 36 Stunden Trock-
nen unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur ergibt
300 mg Titelverbindung vom F. 79 bis 95°C; $[\alpha]_D^{20} = -21,2^\circ$
35 (c = 0,5, Methanol); TLC (Kieselgel, 100:20:2,5:1 Chlo-
roform:Methanol:Wasser:Essigsäure): $R_f = 0,44$.

1 Analyse für $C_{59}H_{63}N_7O_8 \cdot C_2H_4O_2 \cdot 1,0 H_2O$:
 berechnet: C 58,90 H 5,32 N 11,75
 gefunden: C 58,85 H 5,22 N 11,68.

Beispiel 7

5 (2S,3S)-N- \overline{N} - \overline{Z} -Hydroxy-5-methyl-3- \overline{Z} \overline{N} -(L-phenylalanyl)-
 L-histidyl $\overline{7}$ -amino $\overline{7}$ -butyl $\overline{7}$ -L-leucyl $\overline{7}$ -L-valin-methylester-
 trihydrochlorid
 15 ml Trifluoressigsäure werden im Eisbad unter Stickstoff
 10 gekühlt und dann mit 1,32 g (0,17 mMol) Methylester-monoace-
 tatsalz von Beispiel 5 behandelt. Das Eisbad wird entfernt
 und das Umsetzungsgemisch bei Raumtemperatur unter Stick-
 stoff gerührt. Nach 1 Stunde wird das Gemisch unter vermin-
 dertem Druck eingedampft und aus Wasser mit einem Gehalt
 15 von 2,5 ml 1N Salzsäure (5 Äquiv.) lyophilisiert, wobei
 128 mg rohes Trihydrochloridsalz erhalten werden. Die Chro-
 matographie wird an einer 35 ml Säule mit Harz HP-20 und
 Fluierung mit einem Gradienten von 150 ml 96:2:2 Wasser:
 1N Salzsäure:Methanol auf 150 ml 58:2:40 Wasser:1N Salz-
 20 säure:Methanol durchgeführt. Die produkthaltigen Fraktionen
 werden vereinigt und zu 70 mg teilgereinigtes Produkt lyo-
 philisiert. Erneute Lyophilisierung aus Wasser ergibt
 39 mg der Titelverbindung vom F. 188 bis 220°C; $[\alpha]_D^{20} =$
 - 23,2° (c = 0,5, Methanol); TLC (Kieselgel, 5:1:1:1
 25 n-Butanol:Pyridin:Essigsäure:Wasser): $R_f = 0,76$.
 Analyse für $C_{34}H_{55}N_7O_6 \cdot 3,1 HCl \cdot 3,5 H_2O$:
 berechnet: C 48,96 H 7,87 N 11,76 Cl 13,18
 gefunden: C 49,09 H 7,53 N 11,66 Cl 13,32.

Beispiel 8

30 (2R,3S)-N- \overline{N} - \overline{Z} -Hydroxy-5-methyl-3- \overline{Z} \overline{N} -(L-phenylalanyl)-
 L-histidyl $\overline{7}$ -amino $\overline{7}$ -butyl $\overline{7}$ -L-valin-methylester-trihydro-
 chlorid
 11 ml Trifluoressigsäure werden in einem Eisbad unter Stick-
 35 stoff gekühlt und dann mit 100 mg (0,15 mMol) der in Bei-
 spiel 6 erhaltenen Methylester-monoacetat-Verbindung behan-

- 1 delt. Das Reaktionsgemisch wird in der Kälte unter Stickstoff
gerührt. Nach 1 Stunde wird das Reaktionsgemisch unter ver-
mindertem Druck eingeeengt und der Rückstand aus Wasser mit
2 ml 1N Salzsäure (5 Äquiv.) zu 104 mg rohes Hydrochlorid-
5 salz lyophilisiert. Die Chromatographie wird an einer 35 ml
Säule mit Harz HP-20 und Eluierung mit einem Gradienten von
150 ml 96:2:2 Wasser:1N Salzsäure:Methanol auf 150 ml 54:2:
44 Wasser:1N Salzsäure:Methanol durchgeführt. Die produkt-
haltigen Fraktionen werden vereinigt und lyophilisiert.
10 Ausbeute: 80 mg der Titelverbindung vom F. 95 bis 115°C;
 $[\alpha]_D^{25} = -11,0$ (c = 0,5, Methanol); TLC (Kieselgel, 5:1:1
n-Butanol:Pyridin:Essigsäure:Wasser): $R_f = 0,61$.
Analyse für $C_{34}H_{55}N_7O_6 \cdot 3HCl \cdot 2,5 H_2O$:
berechnet: C 50,25 H 7,82 N 12,06 Cl 13,09
15 gefunden: C 50,25 H 7,58 N 12,00 Cl 12,87.

Beispiel 9

- N- α -(3S)-3- α -(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl-
L-phenylalanyl-L-histidyl-amino-2-hydroxy-5-methylhexyl-
20 L-leucyl-L-phenylalanin-methylester-essigsäuresalz (1:2)

- a) 3- α -(Phenylmethoxy)-methyl-L-histidin-methylester-di-
hydrochlorid
7,8 g (18,5 mmol) N- α -(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl-3-
25 α -(phenylmethoxy)-methyl-L-histidin-methylester-monohydro-
chlorid (hergestellt nach dem Verfahren von Brown u. Mitarb.,
J. Chem. Soc. Perkins Trans., Vol. 1, S. 2261 (1979)) werden
in 140 ml Essigsäureäthylester unter Stickstoff suspendiert
und im Eis-Wasser-Bad gekühlt. Dann wird trockener Chlor-
30 wasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet und die erhaltene
Lösung verschlossen und 20 Minuten in der Kälte und dann
40 Minuten bei Raumtemperatur gehalten. Das Reaktionsge-
misch wird hierauf unter vermindertem Druck zu 8,4 g Roh-
produkt eingeeengt. Umkristallisation aus heißem Isopropanol
35 ergibt 5,2 g der Titelverbindung vom F. 159 bis 160°C,
das sich bei dem F. 209 bis 210°C wieder verfestigt.

1 $[\alpha]_D = +15,4^\circ$ ($c = 1,11$, Methanol).

b) N- \overline{N} - \overline{N} -[(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl]-L-phenylalanyl-
3-[(phenylmethoxy)-methyl]-L-histidin-methylester

5 2,17 g (10,5 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid werden zu einem
Gemisch von 3,62 g (10 mMol) 3-[(Phenylmethoxy)-methyl]-L-
histidin-methylester-dihydrochlorid, 2,56 g (10 mMol)
N-[(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl]-L-phenylalanin und 1,68 g
(11 mMol) Hydroxybenzotriazolhydrat in 70 ml Dimethylform-
10 amid gegeben und in einem Eisbad unter Stickstoff gekühlt.
Dann werden 2,02 g (20 mMol) N-Methylmorpholin zugegeben
und das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur
erwärmt, und dann nach dem Verdünnen mit 200 ml Essigsäure-
äthylester 15 Minuten im Eisbad gekühlt. Die kalte Lösung
15 wird filtriert und das Filtrat mit dreimal 70 ml Wasser,
gesättigte Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewa-
schen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem
Druck zu 4,9 g Rohprodukt eingedampft. Flash-Chromato-
graphie an 250 g Kieselgel LPS-1 und Eluierung mit 3 Säulen-
20 volumina 1:1 Chloroform:Essigsäureäthylester, gefolgt von
einem Gradienten zu 15:1 Chloroform:Methanol ergibt 4,2 g
gereinigtes Produkt. Durch Umkristallisation aus heißem
Essigsäureäthylester werden 3,7 g Titelverbindung vom F.
165 bis 166°C erhalten; $[\alpha]_D = -15,4^\circ$ ($c = 0,5$, Methanol);
25 TLC (Kieselgel), Chloroform:Methanol 12:1): $R_f = 0,40$.

c) N- \overline{N} - \overline{N} -[(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl]-L-phenylalanyl-
3-[(phenylmethoxy)-methyl]-L-histidin

6,8 ml 1N Natronlauge werden zu einer Lösung von 3,3 g
30 (6,1 mMol) der vorstehend unter b) erhaltenen Methylester-
Verbindung in 18 ml Methanol gegeben. Nach 3 Stunden wird
das Umsetzungsgemisch mit 42 ml Wasser verdünnt und dann
unter vermindertem Druck zur Entfernung des Großteils des
Methanols eingengt. Die erhaltene Lösung wird mit 25 ml
35 Äther gewaschen und dann mit 1N Salzsäure auf den pH-Wert
4,5 angesäuert. Der ausgefällte Feststoff wird filtriert,

1 mit Wasser gewaschen und unter vermindertem Druck getrock-
net. Ausbeute: 2,95 g der Titelverbindung vom F. 189 bis 190°C
(Zers.); $[\alpha]_D^{20} = -5,7^\circ$ (c = 1, Dimethylformamid); TLC (Kiesel-
gel, 2% NH₄OH in n-Propanol): R_f = 0,36.

5 d) N- $\left[\left(\text{S} \right) \right]$ -3- $\left[\left(1,1 \right) \right]$ -Dimethyläthoxy)-carbonyl-7-amino-5-methyl-
2-Hydroxyhexyl-7-N- $\left[\left(\text{phenylmethoxy} \right) \right]$ -carbonyl-7-L-leucin-2-
(trimethylsilyl)-äthylester

Ein Gemisch von 3,5 g (7,6 mMol) der vorstehend unter c) er-
haltenen 2-(Trimethylsilyl)-äthylester-Verbindung und 2,8 g
10 (11,4 mMol) N- $\left[\left(\text{Phenylmethoxy} \right) \right]$ -carbonyloxy-7-succinimid in
13,5 ml trockenes Tetrahydrofuran wird unter Stickstoff in
einem verschlossenen Kolben bei Raumtemperatur 48 Stunden
gerührt, dann mit 100 ml Äther verdünnt und mit Wasser und
15 Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet
und unter vermindertem Druck zu 5,6 g Rohprodukt eingedampft.
Das Gemisch wird durch 60 g Kieselgel LPS-1 Flash-filtriert
und mit 20:1 Petroläther:Aceton eluiert. Ausbeute: 4,3 g
Titelverbindung als Isomeren-Gemisch.

20 e) N- $\left[\left(\text{S} \right) \right]$ -3- $\left[\left(1,1 \right) \right]$ -Dimethyläthoxy)-carbonyl-7-2,2-dimethyl-
4-(2-methylpropyl)-oxazolidin-5-yl-7-methyl-7-N- $\left[\left(\text{phenyl-} \right. \right.$
methoxy)-carbonyl-7-L-leucin-2-(trimethylsilyl)-äthyl-
ester

25 1,9 g (3,2 mMol) 2-(Trimethylsilyl)-äthylester-Verbindung
von d) werden in 7 ml trockenes Methylenchlorid gelöst und
mit 0,690 g (9,6 mMol) 2-Methoxypropen und anschließend
mit Pyridinium-p-toluolsulfonsäure behandelt. Das Reaktions-
gemisch wird bei Raumtemperatur unter Stickstoff 5 Stunden
30 gerührt und dann mit 500 ml Äther verdünnt, mit zweimal
75 ml Wasser und 75 ml Kochsalzlösung gewaschen, über Magne-
siumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zum Roh-
produkt eingedampft. Flash-Chromatographie an 100 g Kiesel-
gel LPS-1 und Eluierung mit einem Gradienten von 100:1 auf
35 25:1 Petroläther:Aceton ergibt 1,9 g der Titelverbindung.

2) N-~~/~~~~/~~(F3)-5-~~/~~(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl-2,2-dimethyl-4-(2-methylpropyl)-oxazolidin-5-yl-7-methyl-7-N-~~/~~(phenylmethoxy)-carbonyl-7-L-leucyl-7-L-phenylalanin-methylester

5 Eine Lösung von 940 mg (1,48 mMol) der in e) erhaltenen 2-(Trimethylsilyl)-äthylester-Verbindung in 11 ml Dimethylformamid wird bei Raumtemperatur unter Argon mit 934 mg (2,96 mMol) tetra-n-Butyl-ammoniumfluorid behandelt. Nach 15 Minuten wird das Reaktionsgemisch durch Verdünnen mit 10 50 ml Äther und 50 ml Essigsäureäthylester aufgearbeitet, mit dreimal 25 ml Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zu 765 mg freie Säure (Zwischenprodukt) eingeeengt.

15 Eine Lösung von 375 mg (0,701 mMol) dieser freien Säure, 151 mg (0,701 mMol) L-Phenylalanin-methylester-hydrochlorid und 107 mg (0,701 mMol) Hydroxybenzotriazolhydrat in 7 ml Tetrahydrofuran wird in einem Eisbad unter Argon gekühlt und mit 152 mg (0,736 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid und anschließend mit 70,9 mg (0,701 mMol) N-Methylmorpholin tropfenweise behandelt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wird das Reaktionsgemisch durch Verdünnen mit 30 ml Essigsäureäthylester aufgearbeitet, im Eisbad 15 Minuten gerührt, filtriert und 25 anschließend mit 30 ml Äther versetzt. Die organische Lösung wird mit je 10 ml 2% Kaliumbisulfatlösung, Wasser, gesättigte Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zu 480 mg Rohprodukt eingedampft. Dieses Rohprodukt wird durch Flash-Chromatographie an 30 g Kieselgel 30 LPS-1, gepackt in Petroläther, gereinigt und mit einem 10:1-Gemisch von Petroläther:Aceton eluiert. Die produkthaltigen Fraktionen werden vereinigt. Ausbeute: 433 mg der Titelverbindung.

35

- 1 g) N-~~-(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl~~-L-phenylalanyl-~~3-((phenylmethoxy)-methyl)-L-histidyl~~-amino-2-hydroxy-5-methylhexyl-N-((phenylmethoxy)-carbonyl)-L-leucyl-L-phenylalanin-methylester
- 5 Eine Lösung von 453 mg (0,62 mMol) Methylester-Verbindung von Teil f) in 4 ml trockenes Methylenchlorid wird in einem Eisbad unter Stickstoff gekühlt und mit 2 ml Trifluoressigsäure behandelt. Das Bad wird entfernt, das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann unter
- 10 vermindertem Druck eingedampft. Das erhaltene braune Öl wird in 3 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 1,3 ml (1,3 mMol) 1N Salzsäure behandelt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 4 Stunden wird das Reaktionsgemisch durch Verdünnen mit 20 ml gesättigte Natriumbicarbonatlösung aufgearbeitet und
- 15 mit zweimal 20 ml Chloroform extrahiert. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zu 400 mg rohes freies Amin eingedampft.
- 20 Eine Lösung von 400 mg (etwa 0,62 mMol) dieses rohen freien Amins, 95 mg (0,62 mMol) Hydroxybenzotriazolhydrat und 324 mg (0,62 mMol) N-~~-(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl~~-L-phenylalanyl-~~3-((phenylmethoxy)-methyl)-L-histidin~~ von Teil c) in 5 ml Dimethylformamid wird im Eisbad unter Stick-
- 25 stoff gekühlt und dann mit 135 mg (0,65 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid behandelt. Das Reaktionsgefäß wird verschlossen und im Kühlschrank über Nacht aufbewahrt. Danach wird das Reaktionsgemisch durch Verdünnen mit 40 ml Essigsäureäthylester und 10 ml Äther aufgearbeitet, 45 Minuten im Eisbad
- 30 gerührt, filtriert, das Filtrat mit 10 ml 5% Kaliumbisulfatlösung, Wasser, gesättigte Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zu 650 mg Rohprodukt eingedampft. Dieses Produkt wird durch Flash-Chromatographie
- 35 an 40 g Kieselgel LPS-1, gepackt in 2:1 Chloroform:Essigsäureäthylester, gereinigt und wie folgt eluiert: (1) Zwei

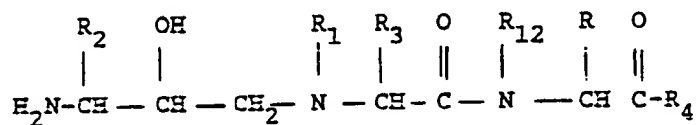
1 Säulenvolumina 2:1 Chloroform:Essigsäureäthylester, (2) ein
Säulenvolumen 50:50-Gemisch von (2:1 Chloroform:Essigsäure-
äthylester): (30:1 Chloroform:Methanol) und (3) 30:1 Chloro-
form:Methanol. Die produkthaltigen Fraktionen werden verei-
5 nigt. Ausbeute: 500 mg Titelverbindung; $[\alpha]_D^{25} = -12,6^\circ$
(c = 1, Chloroform); TLC (Kieselgel, 20:1 Chloroform:Metha-
nol): $R_f = 0,26$.

h) N- α -(3S)-3- α -(1,1-Dimethyläthoxy)-carbonyl-L-
10 phenylalanyl-L-histidyl-amino-2-hydroxy-5-methylhexyl-
L-leucyl-L-phenylalanin-methylester-essigsäuresalz (1:2)
Eine Lösung von 470 mg (0,44 mMol) Methylester von Teil g)
in 18 ml Methanol und 3,6 ml Wasser wird mit 0,97 ml (0,97
mMol) 1N Salzsäure und 135 mg 20% Palladiumhydroxid-auf-
15 Kohlenstoff als Katalysator behandelt. Das Reaktionsgemisch
wird auf einer Parr-Apparatur über Nacht mit einem Wasser-
stoffdruck von etwa 3,5 bar behandelt. Danach werden weitere
135 mg 20% Palladiumhydroxid-auf-Kohlenstoff zugegeben und
die Umsetzung bei einem Wasserstoffdruck von etwa 3,5 bar
20 auf der Parr-Apparatur fortgesetzt. Nach 6 Stunden wird das
Reaktionsgemisch abfiltriert, unter vermindertem Druck ein-
geeengt und der Rückstand zwischen jeweils 100 ml gesättig-
te Natriumbicarbonatlösung und Chloroform verteilt. Die or-
ganische Schicht wird abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewa-
25 schen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermin-
dertem Druck zu 510 mg Rohprodukt eingedampft. Dieses Pro-
dukt wird durch Flash-Chromatographie an 51 g Kieselgel
IPS-1, gepackt und eluiert mit 100:20:2,5:1 Chloroform:
Methanol:Wasser:Essigsäure, gereinigt. Die produkthaltigen
30 Fraktionen werden vereinigt und mit wenigen Volumina Äther
digeriert und getrocknet. Ausbeute: 297 mg Titelverbindung
vom F. 70 bis 82°C; $[\alpha]_D^{25} = -17,6^\circ$ (c = 0,5, Methanol);
TLC (Kieselgel, 90:20:2,5:1 Chloroform:Methanol:Wasser:
Essigsäure): $R_f = 0,47$.
35 Analyse für $C_{45}H_{63}N_7O_8 \cdot 2C_2H_4O_2 \cdot 1H_2O$:
berechnet: C 59,79 H 7,79 N 10,38
gefunden: C 59,86 H 7,66 N 10,52.

1 B e i s p i e l e 10 bis 27
 Nach den Verfahren der Beispiele 1 bis 9 wird der in nach-
 stehender Spalte I gezeigte Aminoalkohol mit der in Spalte II
 aufgeführten Carbonsäure zum Produkt von Spalte III
 5 umgesetzt.

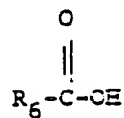
Spalte I

10



15

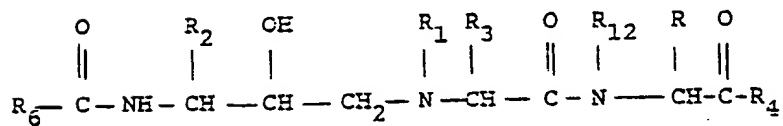
Spalte II



20


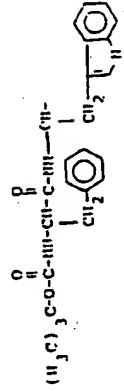

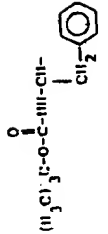

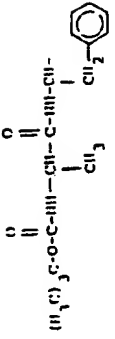






Spalte III

25



30

35

| Beisp. n ₁ | n ₂ | n ₃ | n ₁₂ | n ₄ | n ₆ |
|-----------------------|---|--|--|------------------------------------|---|
| 10 |  | -CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | -CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | -CH(CH ₃) ₂ |  |
| 11 |  | -CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | -CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | -CH(CH ₃) ₂ |  |
| 12 |  | -CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | -CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | -CH(CH ₃) ₂ |  |
| 13 |  | -CH ₃ | -CH ₃ | -CH(CH ₃) ₂ |  |
| 14 |  | -CH ₂ -  | -CH ₂ -  | -CH(CH ₃) ₂ |  |

45 -

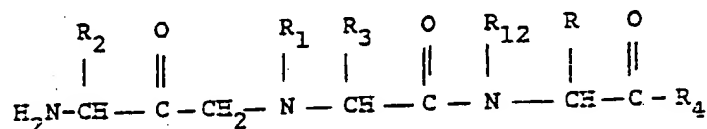
3542567

.....

| Bedg.p. | n_1 | n_2 | n_3 | n_{j2} | n | n_4 | n_6 |
|---------|-------|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|-----------------------------|
| 20 | | $-(CH_2)_4-CH-CH_2-C_6H_5$ | | $-CH_3$ | $-CH_3$ | $-CH_3$ | $CH_3-C(=O)-CH-CH_2-C_6H_5$ |
| 21 | | $-CH_2-CH(CH_3)_2$ | $-CH_2-CH(CH_3)_2$ | | $-CH_3$ | $-CH_3$ | $CH_3-C(=O)-CH-CH_2-C_6H_5$ |
| 22 | | $-CH_2-CH(CH_3)_2$ | $-CH_2-CH(CH_3)_2$ | $-CH_2-CH(CH_3)_2$ | $-CH_2-CH(CH_3)_2$ | $-CH_3$ | $CH_3-C(=O)-CH-CH_2-C_6H_5$ |
| 23 | | $-CH_2-S-CH_3$ | $-CH_2-CH(CH_3)_2$ | | $-CH_3$ | $-CH_3$ | $CH_3-C(=O)-CH-CH_2-C_6H_5$ |

- 1 Die in den Beispielen 12 bis 25 und 27 benutzten Schutzgruppen R_1 und die in den Beispielen 19, 20 und 26 benutzten Schutzgruppen R_2 sowie die in Beispiel 22 benutzte Schutzgruppe R_3 werden in der letzten Stufe der Synthese abgespal-
- 5 tet. Das gleiche gilt für den Rest R_{11} in den Beispielen 20, 24 und 26 und die Schutzgruppe R_6 in den Beispielen 16, 22 und 23.

- 10 In ähnlicher Weise kann bei Verwendung des entsprechenden Aminoketons der Formel



- 15 im Verfahren der Beispiele 10 bis 27 eine weitere Reihe von Verbindungen der Erfindung erhalten werden.

Beispiel 28

- 20 Es werden 1000 Tabletten folgender Zusammensetzung hergestellt:

| | | |
|----|---|-------------|
| | (2R,3S)-N- N -[5-(L-Histidylamino)-2-hydroxy-5-methylhexyl]-L-leucyl-L-valin-methylesterhydrochlorid (1:3,1) | 250 mg |
| | Maisstärke | 100 mg |
| 25 | Gelatine | 20 mg |
| | Avicel (mikrokristalline Cellulose) | 50 mg |
| | Magnesiumstearat | <u>5 mg</u> |
| | | 425 mg |

- 30 Dazu wird der Wirkstoff und die Maisstärke mit der wäßrigen Gelatinelösung gemischt. Das Gemisch wird getrocknet und zu einem feinen Pulver gemahlen. Dann wird unter Granulierung das Avicel und das Magnesiumstearat zugegeben. Dieses Gemisch wird zu Tabletten verpreßt, die jeweils
- 35 250 mg Wirkstoff enthalten.

3542567

- 1 In ähnlicher Weise können Tabletten mit einem Gehalt von
250 mg Wirkstoff nach einem der Beispiele 2 bis 27 herge-
stellt werden. Das gleiche Verfahren kann zur Herstellung
von Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von 500 mg verwen-
5 det werden.

B e i s p i e l 29

Zweiteilige Gelatine kapseln Nr. 1 werden mit einem Gemisch
aus folgenden Bestandteilen gefüllt:

- | | | |
|----|--|---------------|
| 10 | N- α -(1S)-3- α -(1,1-Dimethyläthoxy)- carbonyl-L-phenylalanyl-L-histidyl-amino- 2-hydroxy-5-methylhexyl-L-leucyl-L-phenyl- alanin-methylester-essigsäuresalz (1:2) | 500 mg |
| | Magnesiumstearat | 7 mg |
| 15 | Lactose | <u>193 mg</u> |
| | | 700 mg. |

- In ähnlicher Weise können Kapseln mit einem Gehalt von 500 mg
eines der Produkte der Beispiele 1 bis 8 und 10 bis 27 her-
20 gestellt werden.

B e i s p i e l 30

Eine injizierbare Lösung wird aus folgenden Bestandteilen
hergestellt:

- | | | |
|----|---|--------|
| 25 | (2R,3S)-N- α -(2-Hydroxy-5-methyl-3- α -((L-phenylalanyl)-L-histidyl-amino- butyl-L-leucyl-L-valin-methylester- trihydrochlorid | 1000 g |
| | Methylparaben | 5 g |
| 30 | Propylparaben | 1 g |
| | Natriumchlorid | 5 g |

- Der Wirkstoff, die Konservierungsstoffe und Natriumchlorid
werden in 3 Liter Wasser zur Injektion gelöst und dann
35 wird das Volumen auf 5 Liter aufgefüllt. Die Lösung wird
durch ein steriles Filter filtriert und aseptisch in vorher

3542567

1 sterilisierte Fläschchen abgefüllt, die mit vorsterilisierten Gummistopfen verschlossen werden. Jedes Fläschchen enthält 5 ml Lösung in einer Konzentration von 200 mg Wirkstoff pro ml Lösung zur Injektion.

5 In ähnlicher Weise können injizierbare Lösungen mit einem Gehalt von 200 mg Wirkstoff pro ml Lösung von den Produkten der Beispiele 1 bis 7 und 9 bis 27 hergestellt werden.

10 B e i s p i e l 31

1000 Tabletten folgender Zusammensetzung werden hergestellt:

| | | |
|----|---|---------------|
| | (2R,3S)-N- \overline{N} - $\overline{3}$ - $\overline{7}$ N- $\overline{1}$ (1,1-Dimethyläthoxy)- | |
| | carbonyl $\overline{7}$ -L-histidyl $\overline{7}$ -amino $\overline{7}$ -2-hydroxy-5- | |
| | methylhexyl $\overline{7}$ -L-leucyl $\overline{7}$ -L-valin-methylester- | |
| 15 | acetatsalz (1:1) | 500 mg |
| | Avicel | 300 mg |
| | Hydrochlorothiazid | 14,5 mg |
| | Lactose | 113 mg |
| | Maisstärke | 15,5 mg |
| 20 | Stearinsäure | 7 mg |
| | | <hr/> 950 mg. |

Der Wirkstoff, das Avicel und ein Teil der Stearinsäure werden vermischt. Das Gemisch wird gemahlen und durch ein
 25 Sieb Nr. 2 geführt, dann mit dem Hydrochlorthiazid, der Lactose, Maisstärke und dem Rest der Stearinsäure vermischt. Das Gemisch wird in einer Tablettenpresse zu 950 mg schweren Kapselförmigen Tabletten verpreßt.

30 In ähnlicher Weise können Tabletten mit einem Gehalt von 500 mg der Verbindungen der Beispiele 1 und 3 bis 27 hergestellt werden.